FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1973 - N° 4

TITRE DE LA THESE

ETUDE CINETIQUE DE L'ALPHA-FOETO-PROTEINE SERIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE

THESE
présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 20 février 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom SANANES Roger

né le : 17 SEPTEMBRE 1942

à ALGER

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1973 - N°

TITRE DE LA THESE

ETUDE CINETIQUE DE L'ALPHA-FOETO-PROTEINE SERIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE

THESE
présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 20 février 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom **SANANES** Roger

né le : 17 SEPTEMBRE 1942

à ALGER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE

Personnel de la Faculté

M. F. CABANNE : Doyen
M. J.B. BOUHEY : Assesseur
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie : P. BARRY

Anatomie pathologique : F. CABANNE

Chimie biologique : P. PADIEU

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuro-psychiatrique : J. BALLIVET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549828_0002

Histologie : G. RUCART

Médecine légale & Médecine du travail : A. MARIN

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Physique médicale : P. GAILLARD

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans Chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie médicale : J. DEDREUX

Hépatologie, Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING

Hygiène, Médecine préventive & Médecine du travail : M. CARON

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie : P. PICHAT

Pathologie chirurgicale : J. DUBARD

Maîtres de Conférences Agrégés

Anatomie & Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Cancérologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : P. AUPECLE

S. BRIET

C. FERRY

G. CL. LECLERC

J. SALASC

Gynécologie & Obstétrique : N...

Hématologie, Immunologie et Sérologie : A. DUZER

Médecine § Chirurgie expérimentales et comparées : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

N ...

Neuro-Chirurgie : A. THIERRY

Pédiatrie § Puériculture : J.-L NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.-P DIDIER

Pneumo-Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie : J.-P MABILLE

J.-CL HORIOT

M. WEILLER

Professeur associé

Gastro-Entérologie § Hépatologie : A. PIARD

Agrégés libres

Dermatologie § Syphiligraphie : J.-L CHAPUIS

Ophtalmologie : P.-G MOREAU

Urologie : R. GAYET

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président : Professeur M. ALISON

Membres : Professeur P. PADIEU

Professeur Agrégé J.-L NIVELON

Professeur Agrégé F. MARTIN

A MES PARENTS,

A qui je dois d'avoir pu accèder
à cette profession.

En témoignage de reconnaissance
et de très grande affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ALISON

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence du Jury de cette Thèse.

Qu'il soit ici remercié pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard et pour l'enseignement qu'il nous a prodigué dans son service.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre vive gratitude et de notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PADIEU

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous faire l'honneur de participer à notre Jury.

Nous lui en sommes très reconnaissant .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-L NIVELON

Il nous a inspiré ce travail et s'est toujours trouvé disponible pour nous aider et nous conseiller.

Nous le remercions de la bienveillance qu'il nous a témoigné durant les séjours passés dans son service et de la qualité de son enseignement.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre attachement et de notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. MARTIN

Il nous a confié ce travail qu'il a inspiré et guidé avec une patience et une bienveillance qui nous a particulièrement touchés.

Il a mis à notre disposition son laboratoire de recherche.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. SIZARET

Il a su nous faire profiter de sa grande compétence en nous aidant de ses conseils éclairés au cours de l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre attachement et de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES PENDANT L'EXTERNAT

- Monsieur le docteur CUILLERET
- Monsieur le Professeur GOINARD
- Monsieur le docteur GIRAUD
- Monsieur le docteur OLLAGNIER
- Monsieur le docteur CHASSAGNON

AU DOCTEUR J. RAMON (SENS)

A NOS MAITRES D'INTERNAT

- Monsieur le professeur CORTET
- Monsieur le professeur ALISON
- Monsieur le professeur agrégé NIVELON
- Monsieur le professeur agrégé GUERRIN
- Monsieur le docteur SOICHOT

En hommage respectueux et en témoignage
de profonde reconnaissance pour l'enseignement
que j'ai recueilli auprès d'eux.

Je tiens également à remercier toutes les
personnes qui ont bien voulu participer
à cette expérimentation, en particulier
le personnel du Centre des Prématurés
et de la Maternité de DIJON.

I N T R O D U C T I O N

Il est bien connu que le sérum de foetus humains et de nombreux autres mammifères présente une bande protéique particulière, qui migre en électrophorèse dans une région située entre l'albumine et les α_1 globulines.

Cette protéine a été identifiée à l'alpha-foeto-protéine (A.F.P.) Son taux diminue durant la gestation et n'est retrouvé qu'en quantité négligeable chez l'homme adulte normal.

Récemment, LARDINOIS R. 1972 (32) et BERGSTRAND et BÖRJE 1972 (10) (12) ont pu montrer que cette protéine existait chez des nouveau-nés à des taux différents selon l'âge gestationnel.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'évolution de l'A.F.P. chez un groupe de nouveau-nés d'âges gestationnels et de poids de naissance variés ; ceci dans le but d'établir une relation entre taux d'alpha-foeto-protéine à la naissance, son évolution après la naissance, âge gestationnel et poids de naissance.

Notre étude porte sur 105 enfants choisis au Centre des Prématuré et à la Maternité de DIJON.

Dans ce travail, nous nous proposons d'exposer nos propres résultats, de les comparer aux travaux récents concernant la recherche de l'A.F.P. chez les nouveau-nés et d'en discuter la valeur et son application pratique en clinique.

RAPPEL BIOLOGIQUE

SUR L'ALFA-FOETO-PROTEINE

Les sérums des foetus de nombreuses espèces de mammifères contiennent une protéine particulière, en ce sens qu'elle disparaît quelques temps après la naissance.

En 1944, PEDERSEN (53) isole du sérum de veau une protéine à laquelle il donne le nom de fétuine.

Par la suite, des foetoprotéines de mobilité alpha analogues furent décrites chez de nombreux autres foetus de mammifères (bovins, rongeurs...). STANISLAWSKI 1965-1967 (68) (69) (70), TATARINOV 1965 (74), GITLIN et BOESMAN 1967 (24), KITHIER K. 1966-1968 (28) (30), MASOPUST 1970 (41), ZIZKOVSKY (81).

En 1956, BERGSTRAND et CZAR (9) les premiers, identifiaient une alpha-foeto-protéine dans le sérum foetal humain ; cette protéine migrant en électrophorèse dans une région située entre l'albumine et les α_1 globulines.

BERGSTRAND et CZAR 1956 (9) et ANDREOLI 1962 (7) la détectent dans le sérum d'embryon humain de 10 à 14 semaines ; sa concentration sérique décroît ensuite durant la gestation (9) (7). La plupart des auteurs décèlent la présence d'A.F.P. chez des foetus de 4 à 6 mois. BERGSTRAND 1956 (9), GALDO 1959 (21), BODMAN 1959 (11) ou chez des enfants prématurés, DE MURALT G. 1961 (16). Cette même protéine est mise en évidence dans le sang de cordon et dans le sérum de nouveau-nés durant la première semaine de vie, MASOPUST J. 1965 (39), TATARINOV Y.S. 1964 (72).

Ainsi, pour MASOPUST 1965, la synthèse d'A.F.P. est particulièrement abondante dans la première partie de la vie foetale : elle est maximum au cours des 2 - 3 premières semaines ; chez l'homme elle diminue de façon notable après le 4ème mois de grossesse pour cesser habituellement trois semaines après la naissance (39).

Nous rapportons ici certains résultats concernant la recherche d'A.F.P. sérique effectuée chez un groupe de nouveau-nés en bonne santé, MASOPUST 1970 (42). -Cf. TABLEAU I. Page 6.

D'après ces résultats, on voit que :

- Les 5 premiers jours de vie, l'A.F.P. recherchée par immunodiffusion double a été trouvée fortement positive chez 100 % des nouveau-nés étudiés.

- A la fin de la première semaine de vie, elle est positive dans 75 % des cas, et au 11ème jour seulement chez 60 % des nouveau-nés.

- Enfin, l'A.F.P., recherchée par cette méthode qualitative n'est plus jamais retrouvée à partir du 21ème jour de vie.

- Dans le groupe des prématurés étudiés, l'A.F.P. persiste plus longtemps : trouvée positive dans 50 % à la 3ème semaine de vie, elle est encore détectée dans 10 % des cas au cours de la 4ème semaine.

TABLEAU I : Variation du taux d'A.F.P. en fonction de l'âge.

GROUPES	TOTAL	AGE	ALFA-FOETOPROTEINE (A.F.P.)	
			Positif	Négatif
NOUVEAU-NES	45	1 au 5ème Jour	100 %	0 %
		6 au 7ème Jour	75 %	25 %
		8 au 11ème Jour	60 %	40 %
		21 au 42ème Jour	0 %	100 %
PREMATURES	30	2 au 7ème Jour	100 %	0 %
		9 au 14ème Jour	55 %	45 %
		15 au 19ème Jour	50 %	50 %
		24 au 29ème Jour	10 %	90 %
NOURRISSONS	55	2 à 12 mois	0 %	100 %
ENFANTS	43	1 an 1/2 à 13 ans	0 %	100 %

D'après MASOPUST J. 1970

Enfin, signalons que dans cette étude, l'A.F.P. n'a jamais été retrouvée chez les enfants en bonne santé âgés de plus d'un mois.

Toutefois, RUOSLAHTI et SEPPÄLÄ 1971 (58), par des méthodes radio-immunologiques 20 000 à 40 000 fois plus sensibles que l'immunodiffusion, d'une sensibilité de l'ordre de 250 pg/ml, ont pu mettre en évidence dans le sérum de l'homme adulte normal des taux d'A.F.P. de l'ordre de 0,7 ng par ml.

Cependant, lors de l'évolution de certaines tumeurs malignes de l'enfant et de l'adulte, l'A.F.P. peut réapparaître à des taux beaucoup plus élevés facilement décelables par les méthodes classiques d'immunodiffusion.

En 1963, ABELEV (1) (2) (3) étudiant les hépatomes de la souris, trouve dans le sérum de certains animaux porteurs de tumeurs, une protéine absente de l'organisme normal adulte, mais présente dans le sérum et le foie de la souris embryonnaire. Il lui donne le nom d'alpha-foeto-globuline. Des résultats identiques furent obtenus par STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, URIEL et GRABAR chez le rat : 1965 - 1967 (68) (69) (70). De même une α_1 foeto-protéine est mise en évidence chez l'homme atteint de cancer primitif du foie d'abord par TATARINOV 1964 (73) chez deux malades, puis par KITHIER et Coll. (29) dans un 3ème cas.

Actuellement, la valeur diagnostique de la recherche de l'A.F.P. dans le carcinome primitif du foie n'est plus à démontrer. Un autre type de tumeur peut s'accompagner d'une réapparition de cette protéine foetale : en 1967 ABELEV (4) recherchant la présence d'A.F.P. sérique dans 47 tumeurs testiculaires la détecte dans 10 cas de tumeurs de type embryonnaire. L'année suivante, MASOPUST (40) confirmait cette découverte en trouvant 5 fois l'A.F.P. sur une série de 8 tératoblastomes de localisations diverses (testiculaire, ovarienne ou rétropéritonéale). Depuis, HULL 1969 (26), MAWAS 1969 (45), URIEL

1968 (77) et BOURGEAUX Cl. 1971 (13) (14) ont rapporté des résultats analogues.

ISOLEMENT DE L'ALPHA - FOETO - PROTEINE.

Différentes techniques ont été rapportées pour isoler l'A.F.P. L'un des principaux problèmes est la séparation de l'albumine du sérum atteignant une concentration d'environ 40 mg/ml tandis que l'A.F.P. dépasse rarement 2mg/ml. Les caractères physico-chimiques de ces 2 protéines sont semblables et toutes les méthodes biochimiques ne parviennent pas à les séparer. -Cf. TABLEAU II.

TABLEAU II : CONCENTRATION DE L'A.F.P. ET DE L'ALBUMINE DANS LE SERUM DE FOETUS HUMAINS.

AGE DES FOETUS (semaines)	A.F.P. (mg / 100ml)	ALBUMINE (mg /100 ml)	A.F.P. / ALBUMINE
6	10	160	0,06
7	5	300	0,02
11	300	600	0,50
12	270	720	0,38
14	340	1360	0,25
15	335	1520	0,22
18	245	1680	0,15
20	154	1700	0,09
22	140	3100	0,05
Sérum du cordon*	5,5	3300	0,002

* Valeur moyenne obtenue à partir de 30 sérums de cordon.

(D'après VAN FURTH et ADINOLFI.-Nature : 1969) (79)

Les différentes méthodes utilisées pour la purification de l'A.F.P. peuvent être classées en 3 catégories :

- Méthodes biochimiques : RAPP. W, LEHMANN H.E. 1971 (55)
- Méthodes mixtes biochimiques et immunochimiques : PURVES L.R (54)
- Méthodes immunochimiques : NISHI S. 1970 (49), RUOSLAHTI E., SEPPÄLÄ M. (59)

CARACTERES PHYSICOCHIMIQUES DE L'A.F.P.

Les caractèristiques biochimiques de l'A.F.P. sont connues depuis les études de GITLIN et BOESMAN 1966 (23), MASOPUST 1970 (43), NISHI 1970 (49), RUOSLAHTI et al. 1971 (59) (60), ALPERT et al. 1971 (5). En accord avec RUOSLAHTI et al. l'A.F.P. se compose d'une seule chaine de polypeptides : aucune séquence n'est rapportée. Les principales propriétés physico-chimiques de l'A.F.P. humaine sont résumées dans le tableau III.

TABLEAU III.

CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'A.F.P. HUMAINE				REFERENCE
CONSTANTE DE SEDIMENTATION	5,50			GITLIN 1966 MASOPUST 1970
POIDS MOLECULAIRE	64 600 (Ultracentrifugation)			NISHI 1970
pH ISOELECTRIQUE	4,78 $\pm$ 0,05			ALPERT 1971
CONTENU EN HYDRATE DE CARBONE	4,3	Hexose	2,2	RUOSLAHTI 1971
		Hexosamine	1,2	
		Ac. Scialique	0,9	
		(2 moles par chaine)		
%	3,0	Sucres non azotés		NISHI 1970
CONTENU EN AZOTE	14,7			NISHI 1970
CONTENU EN SOUFRE	1,7			NISHI 1970

D'après MASSEYEFF R. 1972 (44)

M E T H O D E S E T M A T E R I E L

Nous nous sommes bornés dans cette étude à une appréciation quantitative de l'Alpha-Foeto-Protéine (A.F.P.) dans des sérums de nouveau-nés.

Il est impossible de dépister avec certitude, la présence d'A.F.P. dans le sérum par les méthodes chimiques ou physico-chimiques classiques. Le poids moléculaire et la charge électrique de cette protéine la rendent très difficilement dissociable de l'albumine. Comme en outre, son taux sérique est souvent très faible, seules les méthodes immuno-chimiques possèdent la sensibilité et la spécificité suffisantes pour mettre en évidence cette globuline.

En pratique les méthodes utilisées ont été :

1°. Les méthodes qualitatives.

- La classique épreuve d'immuno-diffusion double en gel de gélose ou mieux encore, d'agarose (OUCHTERLONY 1949) (50). Six échantillons sériques non dilués sont examinés simultanément autour d'un réservoir central contenant un sérum de lapin anti-A.F.P. Les échantillons sériques ont d'abord été examinés sans dilution préalable. Puis, tous les sérums ne donnant pas dans ces conditions une réaction positive ont été examinés à nouveau en remplissant jusqu'à trois fois le réservoir correspondant ou en concentrant l'échantillon après lyophilisation du sérum original.

- Une épreuve semi-quantitative par immuno-diffusion double : des dilutions géométriques en série d'un même sérum trouvé positif au précédent test sont disposées dans huit trous répartis autour d'un réservoir central d'antisérum. On note la dilution limite donnant encore un résultat positif.

Comme les méthodes suivantes, ces diverses épreuves nécessitent l'emploi d'un immun sérum anti-A.F.P.

2°. Méthodes d'estimation quantitative.

- L'analyse immuno-chimique en milieu gélifié (OUDIN, 1946-1949) (51)(52) par la technique de diffusion simple en tubes, appliquée au sérum humain et à ses fractions, a permis dans des travaux (déjà anciens) de cataloguer un nombre important de constituants antigéniques du sérum. Cette technique de diffusion simple à une dimension, qui avait servi à l'analyse qualitative, permet aussi de déterminer les concentrations des antigènes. La réaction antigène - anticorps se manifeste dans ces tubes par des zones de précipitation. Mais comme la distance parcourue par les antigènes dans les tubes est seulement de quelques millimètres, l'erreur de la méthode est considérable, quelque soit la précision apportée aux mesures.

- La technique de MANCINI et al. 1963, (37)(38) qui est basée sur la diffusion radiaire de l'antigène dans l'agarose contenant l'immun sérum, représente un progrès. Cette technique est simple et suffisamment exacte, pour un travail clinique habituel, mais elle a l'inconvénient d'être longue car chaque détermination demande 48 heures pour l'AFP. Figure 1.

- Une méthode plus rapide basée sur l'électrophorèse au lieu de la simple diffusion de l'antigène dans le gel contenant l'immun sérum, a été décrite par LAURELL en 1966 (33). C'est cette dernière technique que nous avons utilisée, mise au point par le DR. SIZARET aux U.S.A. avec l'A.F.P. (67). Elle nous a paru intéressante, car nécessitant de très faibles quantités de sérum. Elle permet par ailleurs, d'obtenir des résultats dans des délais assez brefs.

I. - PRINCIPE DE LA METHODE.

Un volume connu d'antigènes est mis dans un gel d'agarose d'épaisseur uniforme contenant l'anticorps de lapin correspondant. Sous l'influence d'un champ électrique, les antigènes et les anticorps migrent. Ils réagissent l'un avec l'autre pour donner un précipité antigène-anticorps.

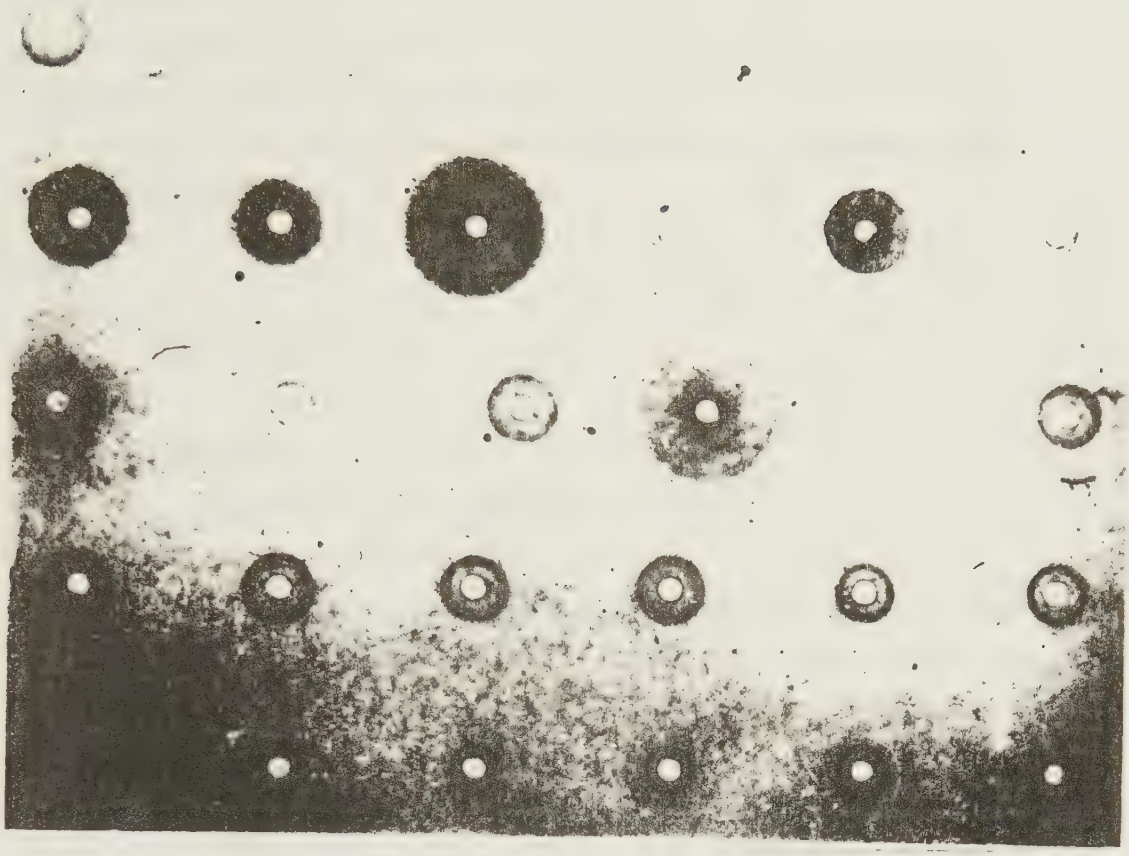

Figure 1. Immunodiffusion par la méthode de MANCINI appliquée à l'étude de sérums de nouveau-nés.

L'antigène en excès, non lié à l'anticorps, migre dans la zone de précipité et le redissout, donnant ainsi un pic ascendant. La hauteur est fonction de la quantité d'antigène libre. Pour une concentration donnée d'anticorps dans l'agarose, la hauteur finale du pic dépend de la quantité d'antigène appliquée au départ. De même, pour une concentration donnée d'antigène, la hauteur du pic est d'autant plus importante que la quantité d'anticorps dans le gel est plus faible. (33)

II. - REALISATION.

A. MATERIEL.

- Lames de verre : 8,25cm X 10,16cm
- Générateur de courant
- Système de guide plexiglass comprenant deux rangées de 23 trous équidistants, adaptable sur la lame de verre.
- Emporte-pièce destiné à réaliser dans l'agarose des puits de même contenance (5microlitres)
- Pompe à vide adaptée de façon à établir un vide de 20 à 30cm d'eau.
- Plaque chauffante avec thermostat
- Cuve à électrophorèse
- pH mètre
- Voltmètre
- Centrifugeuse réfrigérée
- Ecran lumineux
- Oculaire micro-métrique

B. REACTIFS.

- Agarose : (A-45 : L'industrie Biologique Française S.A.)
- Tampon Véronal 0,05 M pH : 8,6 dont la composition est la suivante :

. 10,3 grammes de diéthylmalonylurée sodée
. 30 millilitres d'HCl 0,2 M
. Azothydrate de Sodium à 1/2000 (+ Q.S.P. 1Litre eau distillée)

Il est conservé à +4°C à l'abri de la lumière et renouvelé fréquemment.

-Colorant :

Bleu de Coomassie dont la composition est la suivante :
Préparation d'une solution stock à 2,5 g p. 1000 :

. Alcool méthylique 500 ml
. Acide acétique 100 ml
. Coomassie 2,5 g
. Eau déminéralisée Q.S.P. 1000 ml

Cette solution stock est à diluer dans le "diluant" au 1/20 :

. Alcool méthylique 400 ml
. Acide acétique 50 ml
. Glycérol 25 ml
. Eau déminéralisée Q.S.P. 1000 ml

- Immun sérum anti-alpha 1-foeto-protéine :

Il s'agit de préparer un antisérum ne révèlant que l'AFP.
Il existe deux possibilités d'obtention des immun sérums anti-AFP :

. Soit par l'immunisation à partir de sérum foetaux (75) (4)
. Ou bien à partir de sérums de malades atteints d'hépatomes primaires. (76)

Dans le premier cas, la probabilité d'induire la formation d'anticorps dirigés contre d'autres antigènes foeto-spécifiques semble à priori plus grande que dans la deuxième voie.
Les immun sérums dont nous nous sommes servis pour notre expérimentation ont été préparés par le DR. SIZARET selon cette deuxième modalité. Des lapins "Géant de Flandre" ont été utilisés. Le protocole d'immunisation a été le suivant :

1er Jour : Injection intra-dermique (répartie en différents endroits de la peau) d'un mélange fait avec 0,5 ml d'adjuvant complet de FREUND et 0,5 ml de sérum provenant de plusieurs malades atteints d'hépatomes primaires et contenant un taux élevé d'AFP. Dans les sérums riches en AFP, on a détecté la présence d'AFP par électrophorèse en acrylamide-agarose (76).
La suite du protocole consiste en des injections de 0,1 ml du même mélange de sérums distribués comme suit : quinzième jour (intra-musculaire) ; seizième et dix-septième jours (intra-veineuse) vingt-neuvième et trentième jours (intra-musculaire) et trente et unième jour (intra-veineuse). Le lapin est saigné entre le trente-sixième et le trente-huitième jour. Des séries d'injections de rappel (2 injections intra-veineuses et 1 injection intra-musculaire par série) peuvent être pratiquées à trois semaines d'intervalle, suivies de saignées entre les sixième et huitième jours après la dernière injection de chaque série.

L'immun sérum de lapin ainsi obtenu est rendu spécifique pour l'alpha-foeto-protéine après épuisements contrôlés avec du plasma humain. La quantité de sérum nécessaire pour accomplir l'épuisement varie selon le taux d'anticorps présent dans l'anti-sérum. A titre indicatif, pour 100 ml d'antisérum, on adsorbe 25ml de plasma humain normal. Ceci permet d'obtenir un antisérum anti-alpha-foetoprotéine et anti-béta-foetoprotéine. Pour éliminer les anticorps anti-béta-foetoprotéine il faut poursuivre l'adsorption avec 5 à 10 ml d'un mélange de sérums provenant de malades atteints de cirrhose.

Les antisérums employés au cours de notre expérimentation ont été successivement :

- antisérum "BETHESDA"
- antisérum "T.V."
- antisérum "2372"

C'est ce dernier antisérum dont nous nous sommes servis pour notre étude. Il a d'abord été filtré sur filtres millipores, puis réparti dans plusieurs flacons stériles sous de faibles quantités, de façon à éviter au maximum les contaminations bactériennes et les congélations-décongélations trop nombreuses qui dénaturent les protéines. Enfin, il est conservé au congélateur à -40°C.

C. PRELEVEMENT DU SANG.

Les prélèvements sont faits à partir de sang capillaire pris au talon ou à partir de sang de cordon.
Le sang est prélevé sur des tubes secs non héparinés, d'une contenance de 0,50 ml.
Les tubes sont conservés deux heures à +37°C, puis immédiatement centrifugés cinq minutes à 2500 tours-minute dans une centrifugeuse réfrigérée.
Le sérum obtenu ne doit pas être hémolysé. Il est stocké à -20°C et peut être ainsi conservé très longtemps.

D. DIFFERENTES ETAPES DE LA METHODE.

- Un mélange d'antisérum au 1/80ème en solution d'agarose 1% T.V 0,025 M est coulé sur une lame de verre préalablement glacée avec une solution d'Agarose à 0,3 % en eau distillée.
- Il est réparti de façon à obtenir un gel uniforme de 1 mm d'épaisseur, en maintenant la température de l'ensemble à 25°C.
- La lame ainsi coulée est maintenue à +4°C pendant une heure, et à l'abri de l'air pour éviter toutes contaminations.
- Deux rangées de 23 trous sont percés à l'aide de l'emporte-pièce monté sur la pompe à vide (20 à 30 cm d'eau), au travers du guide plexiglass amené délicatement au dessus de la lame.
- Celle-ci est placée sur la cuve à électrophorèse contenant du TV 0,05 M pH 8,6 et on établit soigneusement des ponts entre le gel d'agarose et le tampon à l'aide de deux bandes de tissu absorbant

placées exactement sur toute la longueur de la lame.

- Un courant électrique est établi pour réaliser une différence de potentiel de 50 Volts aux bornes du gel.
- 5 microlitres de sérum sont soigneusement répartis dans chacun des puits. Dans notre expérimentation, le maintien du courant est assuré pendant tout le temps du remplissage ; ceci pour limiter le phénomène d'immuno-diffusion passive de l'antigène. Pendant la durée de cette électrophorèse, on évitera au maximun la dessication du gel en recouvrant la cuve d'une plaque de verre qu'on humidifie constamment.
- L'électrophorèse est maintenue ainsi 2 heures à la température ambiante.
- La lame de verre est ensuite placée deux heures dans du T.V. 0,05M sous agitation magnétique puis une heure dans de l'eau distillée. Ces lavages ont pour but d'éliminer les protéines en excès et de ne laisser persister que les pics de précipité spécifique.
- La lame est ensuite séchée à une température de 37°C, rincée de nouveau à l'eau bidistillée et placée dans un colorant pendant 20 minutes. On a d'abord utilisé l'Amido-schwartz à 1%, puis le bleu de Coomassie.
- Après un dernier rinçage dans l'acide acétique à 7%, la plaque est séchée à l'étuve, puis lue sur un écran lumineux. On mesure à l'aide d'un oculaire micrométrique la hauteur des pics. Figure 2.

E. MODE D'EXPRESSION DES RESULTATS.

1°. Construction de la courbe étalon :

Elle est établie à partir d'une solution mère d'alpha-foeto-protéine réprésentée par un pool de sérums de "nouveau-nés DIJON" congelé, étalonné et dont la concentration a été évaluée à 80 µg/ml d'AFP (DR. SIZARET).

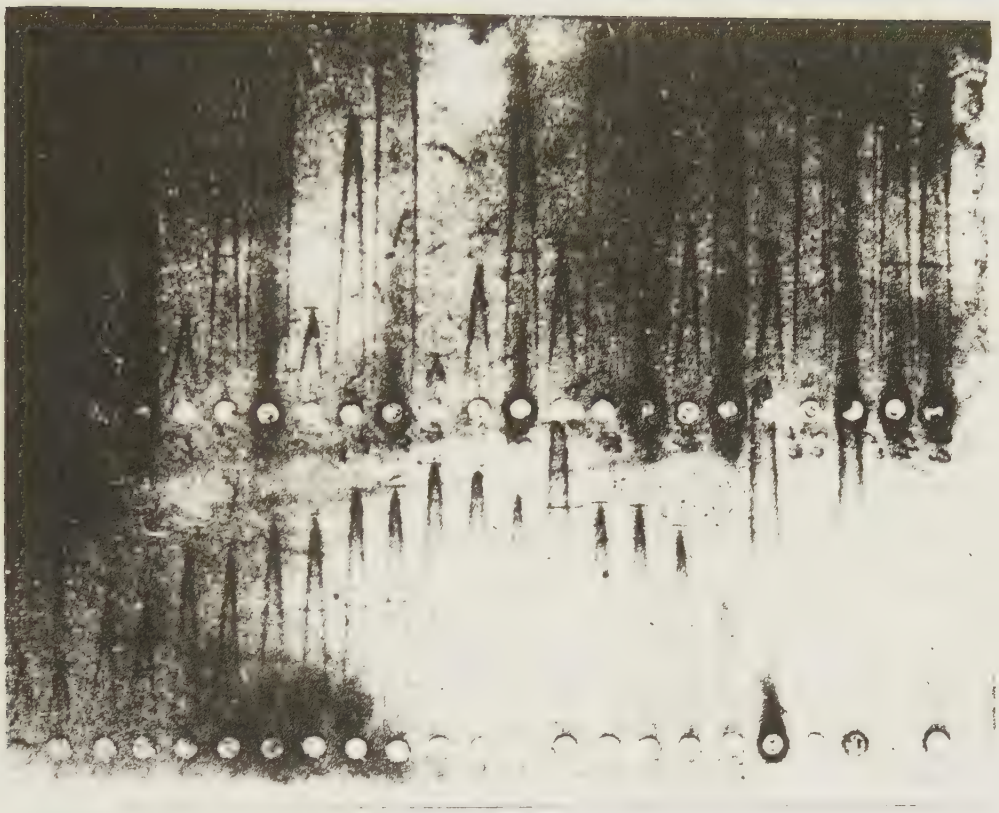

Figure 2. Electroimmunodiffusion par la méthode de LAURELL.

Différentes dilutions ont été préparées à partir de cette solution mère décongelée puis agitée soigneusement pour supprimer le gradient de concentration apparaissant après décongélation (TABLEAU IV)
La quantité préparée pour chaque concentration est répartie dans 30 tubes coniques contenant chacun environ 20 µl. Ces tubes sont congelés à -20°C. Chacun de ces tubes ainsi préparés ne sera décongelé et utilisé qu'une seule fois.
La courbe étalon est construite à partir de chacune de ces dilutions à raison de deux trous par dilution. (TABLEAU V)

INTERPRETATION.

La Hauteur des pics obtenus pour ces différentes concentrations est représentée graphiquement (Figure 3)
Pour les concentrations de 2 - 4 - 6 - 8 - 10 µg/ml, les points obtenus s'alignent sur une droite. Au-delà, de 10 µg/ml, il n'existe plus de relation linéaire entre la hauteur des pics et la concentration d'AFP. Ce qui nous a amenés à utiliser par la suite une gamme étalon allant de 2 à 10 µg/ml.
Pour chaque plaque d'électro-immunodiffusion, nous établissons une courbe de référence pour limiter au maximum les erreurs liées aux conditions de l'expérimentation (différences de Voltage, de température...).

2°. Recherche de l'alpha-foeto-protéine dans les sérums à tester.

Une première approximation est faite en utilisant plusieurs dilutions d'un sérum à tester (sérum utilisé pur - dilué au 1/5 - dilué au 1/25 dans du T.V. 0,025 M pH 8,6).
Ceci permet de déterminer les dilutions appropriées donnant des pics qui se projetteront sur la courbe de référence. En effet, les seuls pics valables sont ceux qui se projettent dans la portion de la droite comprise entre 2 et 12 µg/ml.

EXEMPLE :

DILUTION	HAUTEUR DU PIC en 1/10mm	TAUX D'A.F.P. en µg/ml
1/25	104	4,3 X 25 = 107,5
1/5	293	Indéterminable

F. METHODES STATISTIQUES.

Les résultats obtenus au cours de cette expérimentation sont soumis à une analyse statistique.

Pour mener cette étude, nous avons utilisé une calculatrice HEWLETT. PACKARD - 9810 A, sur laquelle nous avons :

- calculé les coefficients de corrélation (r).
- programmé le test de STUDENT - FISHER (t).
- déterminé des coefficients de corrélation partielle, (SCHWARTZ D.) (65).

Les résultats ont été considérés comme significatifs lorsque la probabilité d'un effet dû au hasard est égale ou inférieure à 5 % ($p \leq 0,05$).

TABLEAU IV : GAMME ETALON PREPAREE A PARTIR D'UNE SOLUTION MERE D'A.F.P. A 80 µg/ml.

CONCENTRATION (µg / ml)	DILUTION	ANTI - SERUM En µl	T.V. 0,025 M. En µl
2	1/40	20	780
4	1/20	40	760
6	1/13,3	60	740
8	1/10	100	900
10	1/8	100	700
12	1/6,6	100	560
14	1/5,7	100	470

TABLEAU V : DONNEES DE LA COURBE ETALON

CONCENTRATION En µg/ml	HAUTEUR DES PICS En 1/10ème mm	MOYENNE
2	64 61	62,5
4	99 99	99
6	138 138	138
8	173 169	171
10	211 206	208,5
12	219 220	219,5
14	233 229	231

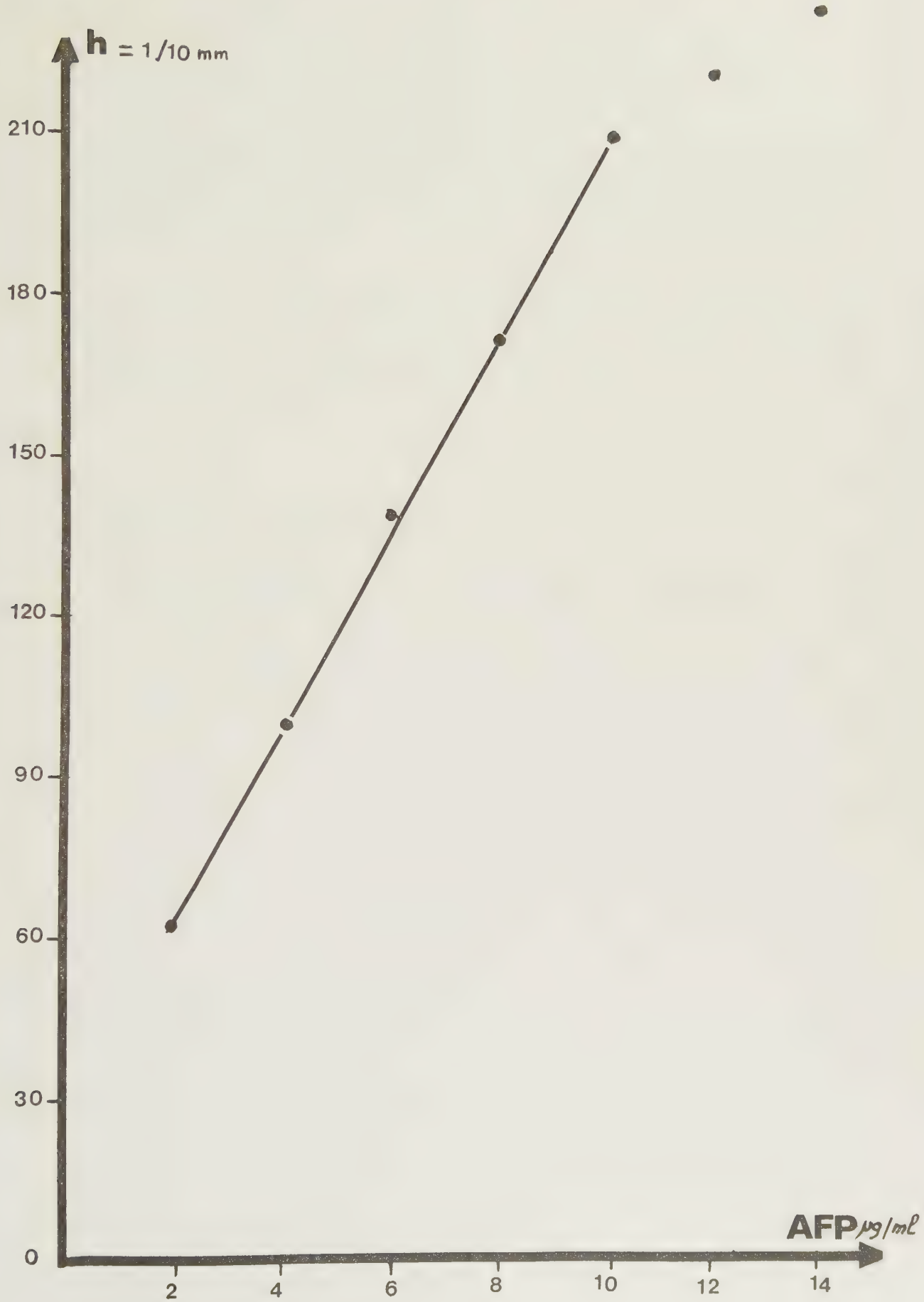

Figure 3. Représentation graphique d'une courbe étalon.

M E T H O D E S D E D E T E R M I N A T I O N

D E L ' A G E F O E T A L

La technique exposée a été appliquée à la détermination de l'alpha-foeto-protéine chez le nouveau-né à la naissance et dans les semaines qui suivent la naissance.

Dans cette étude, nous nous sommes proposés d'établir une relation entre le taux d'A.F.P., l'âge gestationnel et le poids de naissance. Il nous importe donc de déterminer avec précision l'âge foetal des 105 nouveau-nés choisis.

I. DEFINITION DE L'AGE FOETAL.

- L'âge foetal peut être exprimé en mois ou en semaines ; il y a en effet une différence terminologique et chronologique entre les auteurs anglo-saxons qui expriment l'âge foetal en semaines, comptées à partir du 1er jour des dernières règles maternelles, et les auteurs de langue française qui expriment l'âge conceptionnel en mois à partir du 14ème jour après la date des dernières règles. Il y a donc un décalage, une différence de deux semaines entre l'âge foetal exprimé en semaines et l'âge conceptionnel exprimé en mois.
  Le premier système s'est généralisé, internationalisé ; c'est donc celui que nous avons adopté.

- Définition de la Prématurité :

  En 1948, l'O.M.S. réunit sous le nom de prématurité tous les enfants pesant moins de 2 500 grammes et mesurant moins de 47cm. Cette définition est imparfaite, car elle ne tient précisément pas compte de l'âge foetal : or certains enfants quoique préma-

turés, pèsent plus de 2 500 grammes (enfant de mère diabétique par exemple) alors que d'autres enfants, bien que nés à terme ou à son voisinage, pèsent moins de 2 500 grammes.

L'âge foetal du nouveau-né peut apporter des lumières à certains problèmes périnataux intéressant à la fois l'obstétricien et le pédiatre.

- Il est en effet essentiel de confirmer ou d'infirmer un diagnostic de prématurité.
- De discriminer un nouveau-né hypotrophique d'un vrai prématuré (prématuré et dysmature n'encourent pas les mêmes risques immédiats et éloignés).
- De reconnaître une vraie prématurité chez un gros enfant.
- De dissocier les symptômes pathologiques des symptômes maturatifs chez tout enfant nouveau-né : une hypersommnie est normale chez un vrai prématuré, elle constitue un signe d'alarme majeure chez un nouveau-né à terme.

II. DETERMINATION DE L'AGE FOETAL.

L'âge foetal est établi au moment précis de la naissance, au moment où se termine sa vie in utero. Indiqué par la fin de la gestation, il correspond à la durée de celle-ci.

Il est donc apparemment aisé de le déterminer puisqu'il repose sur un intervalle de temps compris entre deux dates précises : date de l'accouchement, date de la conception (SAINT-ANNE DARGASSIES S. 1969, (62).

Mais en réalité, cette dernière est imprécise parce-qu'elle

est calculée à partir des dernières règles maternelles qui sont :

- soit difficilement appréciables (cycles irréguliers)
- soit entâchées d'erreur (persistance de métrorragies au premier mois de grossesse)
- soit inconnues (aménorrhée, retour de couches).

La date des dernières règles n'est connue avec certitude que dans 7 grossesses sur 10 environ (MALINAS Y., 1972) (36).
Ainsi, pour compenser cette donnée si souvent imprécise, le diagnostic d'âge foetal peut s'appuyer sur d'autres critères.

A.DONNEES ANTHROPOMETRIQUES.

Cette méthode est rigoureuse : elle est en effet basée sur la croissance somatique du foetus qui se développe physiquement in utero de façon progressive et continue. Trois chiffres irréfutables concourent à fixer la durée de la gestation et révèlent l'âge foetal : le poids, la taille et le périmètre céphalique. Notons en passant qu'il existe un rapport entre la mesure de la taille et celle du périmètre céphalique : ce rapport varie avec l'âge foetal et contribue donc à le cerner.
Le TABLEAU VI emprunté à SAINT-ANNE DARGASSIES S. (1970) (63) illustre ces données.

TABLEAU VI : Indicatif de la croissance somatique foetale (dans notre population parisienne).

AGE FOETAL	POIDS (en g.)	TAILLE (en cm)	PERIMETRE CEPHALIQUE (en cm)
28 semaines (6mois)	1100	36	26
30 semaines (6mois 1/2)	1250	38	27
32 semaines (7mois)	1500	41	28
35 semaines (7mois 1/2)	1800	42	30
37 semaines (8mois)	2500	45	32
41 semaines (à terme)	3300	50	34,8

Dans une étude récente FINNSTRÖM, 1971 (20) , étudie cinq critères anthropométriques : poids de naissance, longueur occiput-talon, périmètre céphalique, diamètre occipito-frontal et diamètre bipariétal dans un groupe de 174 nouveau-nés d'âge gestationnel différent. Il trouve que le périmètre céphalique est en meilleure corrélation avec l'âge gestationnel que les quatre autres critères. Le poids de naissance et la longueur occiput-talon ont le même degré de corrélation.
Les deux autres diamètres céphaliques sont moins significatifs. Chez les hypotrophiques, la longueur occiput-talon et le périmètre céphalique ne sont pas plus significatifs que chez les prématurés de même poids de naissance.

Des tables comparatives ont été également établies par : USHER R., 1969, (78) en utilisant des paramètres semblables.

Malheureusement, ces critères n'ont de valeur que dans les cas normaux, ceux pour lesquels le parallélisme physiologique entre l'âge et la croissance physique est respecté.
Ces chiffres en effet, ne reflètent que l'état nutritionnel de l'enfant ; ils peuvent donc être en discordance avec l'âge vrai (62) (erreur par excès chez l'enfant de mère diabètique, erreur par défaut chez l'enfant né de mère dysgravidique). Ils peuvent également être discordants entre eux (cas de nouveau-nés hypotrophiques)(62) et très différents d'un jumeau à l'autre pour un même âge foetal. Les variations individuelles ont également une part dans ces discordances.

B. EXAMEN CLINIQUE : CRITERES MORPHOLOGIQUES.

L'examen clinique est utile, mais ne permet pas d'être affirmatif ; il amène cependant de nombreux signes de présomption.

L'aspect clinique et morphologique de tout nouveau-né a des

caractéristiques qui correspondent à la durée de la gestation et peuvent donc aider à l'apprécier : la qualité de la peau, l'épaisseur du panicule adipeux, l'aspect des ongles et des cheveux, l'abondance du lanugo.

Cette donnée est objective et paraît irréfutable.

Récemment, cette facilité d'appréciation a tenté certains auteurs (18) qui ont cherché à préciser l'âge foetal sur l'aspect du scrotum, la taille du mamelon, la dimension du lobule de l'oreille, la qualité laineuse ou soyeuse des cheveux, et surtout, l'état des dermoglyphes plantaires.

Le score de maturité de FARR et NELIGAN, 1968 (19) est un résumé de tous ces signes cliniques, soit au total 11 caractères.

Ce score est une donnée plus exacte que le poids de naissance pour apprécier l'âge gestationnel.

C. AGE OSSEUX.

Sans rapport net avec le poids, l'âge osseux est davantage relié à l'âge gestationnel.
Il est supérieur à 231 jours, si le point fémoral distal est présent.
Il est supérieur à 248 jours, si le point tibial proximal existe aussi; VESTERDAL J. 1967, (80).

Des différences selon le sexe peuvent apparaître, les filles étant légèrement en avance sur les garçons. FARR a comparé la valeur de l'âge osseux à celle de son score de maturité, pour apprécier l'exactitude de l'âge conceptionnel.
Elle a constaté que le score de maturité était plus exact que l'âge osseux pour apprécier la durée de l'âge gestationnel.

D. AGE BIOLOGIQUE.

Il est intéressant de le déterminer, principalement pour différencier l'enfant atteint de retard de croissance intra-utérin, (hypotrophie foetale) du prématuré et du nouveau-né normal à terme. Ces différences font l'objet de nombreux travaux depuis quelques années.
Nous ne ferons que rappeler certaines particularités :

- Pertubations dans la régulation de la glycémie :

  La grande fréquence de l'hypoglycémie spontanée est remarquable dans l'hypotrophie foetale. Le mécanisme de cette hypoglycémie n'est pas complètement élucidé.

- LIGHT, 1967 (34) CHEEK, 1963 (15) et ANAGNOSTAKIS, 1971 (6) trouvent des catécholamines urinaires plus élevées chez les enfants ayant un retard de croissance intra-utérin (R.C.I.U.) que chez les nouveau-nés normaux à terme, les prématurés et les R.C.I.U. normoglycémiques.

- SCHWARTZ, 1968 (64), ANAGNOSTAKIS, 1971 (6), GENOVA, 1966 (22) observent une augmentation du taux sanguin des acides gras libres non estérifiés chez l'hypotrophique par rapport au nouveau-né à terme et au prématuré.

- MILNER, 1971 (46) prouve que ce taux d'acides gras libres diminue lorsque s'élève la glycémie, ce qui suggère une bonne capacité d'utilisation des réserves lipidiques.

- MINKOWSKI, 1967 (47) trouve chez tous les R.C.I.U. une tendance à l'hypernatrémie qui coexiste avec une natriurie basse.

- En ce qui concerne le calcium, ROSSIER, 1972 (57) note une différence significative avec dans l'ensemble des hypocalcémies plus fréquentes chez le prématuré, que chez tous les enfants hypotrophiques.

- HUMBERT, 1969 (27) a étudié l'hématocrite et insiste sur son plus haut niveau chez le R.C.I.U. que chez le prématuré.
- Pour les protides, de nombreux travaux ont été effectués pour essayer de comparer les R.C.I.U., les prématurés et les nouveau-nés à terme.
  Les résultats rapportés dans la littérature sont discordants et les variations du taux d'alpha-foeto-protéine s'intègrent dans l'appréciation de l'âge biologique.
  Ils ont déjà fait l'objet de quelques études récentes suédoises : BERGSTRAND C.G., 1972 (10), BORJE W. KARLSSON, 1972 (12) et françaises : LARDINOIS, 1971 (31)- 1972 (32).

En conséquence, malgré l'utilisation de ces quatre méthodes qui paraissent faciles et peuvent être associées pour mieux approcher la vérité, chacune étant éminemment critiquable et fallacieuse, le problème du diagnostic de l'âge foetal du nouveau-né reste posé.

E. DETERMINATION DE L'AGE NEUROLOGIQUE.

Cette détermination a fait l'objet des travaux célèbres de ANDRE-THOMAS et SAINT-ANNE DARGASSIES S.

Si l'on compare le comportement d'un nouveau-né à terme à celui d'un prématuré, il existe une très grande différence : leur attitude, leur activité, leur réactivité, leur réflectivité est particulière à chacun d'eux. Et cependant en observant longitudinalement l'évolution du grand prématuré, on assiste à une métamorphose progressive. On constate que les transformations qu'il subit le rapproche palier par palier du nouveau-né normal et il finit même par le devenir au moment où il atteint la date de son terme. SAINT-ANNE DARGASSIES S., 1955 (61).

Ces transformations sont donc, d'une part, fonction de son âge et d'autre part, elles reflètent les diverses composantes d'une maturation neurologique. Celles-ci ne peuvent être qu'étroitement liées au développement anatomique et physiologique du système nerveux ; ainsi donc l'âge foetal va être déterminé par le degré de maturation du système nerveux tout entier et ce, indépendamment des facteurs nutritionnels qui commandent la croissance somatique.

Pour déterminer l'âge foetal la méthode clinique rigoureuse et sûre est donc l'exploration neurologique de l'enfant étudié.

Ainsi que ANDRE-THOMAS et SAINT-ANNE DARGASSIES S. l'ont montré dès 1952, les bilans établis d'âge en âge dévoilent les stades évolutifs qui jalonnent la courbe maturative foetale pendant le troisième trimestre de la gestation : ces étapes successives présentent des caractéristiques correspondant à un âge foetal précis qu'un clinicien averti peut fixer.

Examens neurologiques et cliniques :

Nous avons ainsi conduit l'investigation neurologique d'après 3 groupes de signes, ils analysent :

- le comportement
- le tonus musculaire
- les réflexes primaires dits archaïques.

C'est la qualité évolutive de ces diverses composantes qui va être déterminante pour affirmer si malgré les apparences, le poids de l'enfant et la date des dernières règles, il s'agit d'un foetus préviable, d'un prématuré, (et quel est alors son degré de prématurité) ou d'un vrai nouveau-né à terme.

Cet examen clinique peut être complété par des examens électrophysiologiques permettant d'apprécier de façon également très

précise la maturation bio-électrique du système nerveux central : ce sont notamment l'étude électro-encéphalographique, l'étude des potentiels évoqués et la conduction nerveuse : DREYFUS-BRISAC. 1970, (17).

III. RELATION : AGE GESTATIONNEL - POIDS.

L'âge gestationnel exprimé en semaines à partir du 1er Jour de la date des dernières règles a permis à certains auteurs de construire des courbes de croissance intra-utérine établies à partir de populations diverses.

. LUBCHENCO 1963 (35), établit sur 7827 enfants caucasiens, nés dans le COLORADO ce qu'elle a appelé les courbes de croissance intra-utérine, basées d'une part sur le poids, d'autre part sur la taille et le périmètre crânien des foetus et des nouveau-nés, nés de 24 à 42 semaines.
La dénomination de "courbes de croissance intra-utérine" utilisée par LUBCHENCO est abusive, car il s'agit là de chiffres obtenus par des études transversales et non par étude longitudinale (forcément impossible in utero) et sur des enfants dont un grand nombre était pathologique. De plus, elles concernent la population du COLORADO et ne peuvent donc pas être généralisées, (l'altitude élevée du COLORADO ayant une influence sur le poids).

. GRÜENWALD 1963 (25) de son côté se servait de la moyenne des poids pour un âge conceptionnel donné et établissait qu'au dessous de 2 DS, on avait souvent à faire à des enfants hypotrophiques.

. Depuis, plusieurs pays ont essayé de déterminer leurs propres normes de croissance intra-utérine, évidemment plus valables pour leur propre population; courbes souvent établies uniquement en fonction du poids. BABSON S.GORHAM, 1970 (8) et STERKY GÖRAN M.D. 1970 (71).

IV. CLASSIFICATION DES NOUVEAU - NES ETUDIES EN FONCTION DE L'AGE FOETAL.

Les 105 nouveau-nés étudiés sont classés en 5 catégories en fonction :

- d'une part, de leur âge gestationnel calculé ici en semaines à partir du 1er jour de la date des dernières régles quand elles sont connues. Sont considérés comme prématurés, les enfants nés avant la 37ème semaine.
- En rapportant le poids de naissance sur des courbes standard établissant une relation entre le poids de naissance et l'âge gestationnel.

Dans notre étude nous avons utilisé les courbes de croissance pondérale intra-utérine établies de 1959 à 1966 à PORTLAND dans l'OREGON par BABSON S.GORHAM, 1970 (8). Figure 4.
Nous les avons trouvées en effet plus adaptées à notre population que celles de LUBCHENCO.

L'âge gestationnel est également calculé à partir du 1er jour de la date des dernières règles en sachant que la semaine entamée de 3 jours et moins n'est pas comptée, et qu'une semaine entamée de 4 jours et plus est comptée.

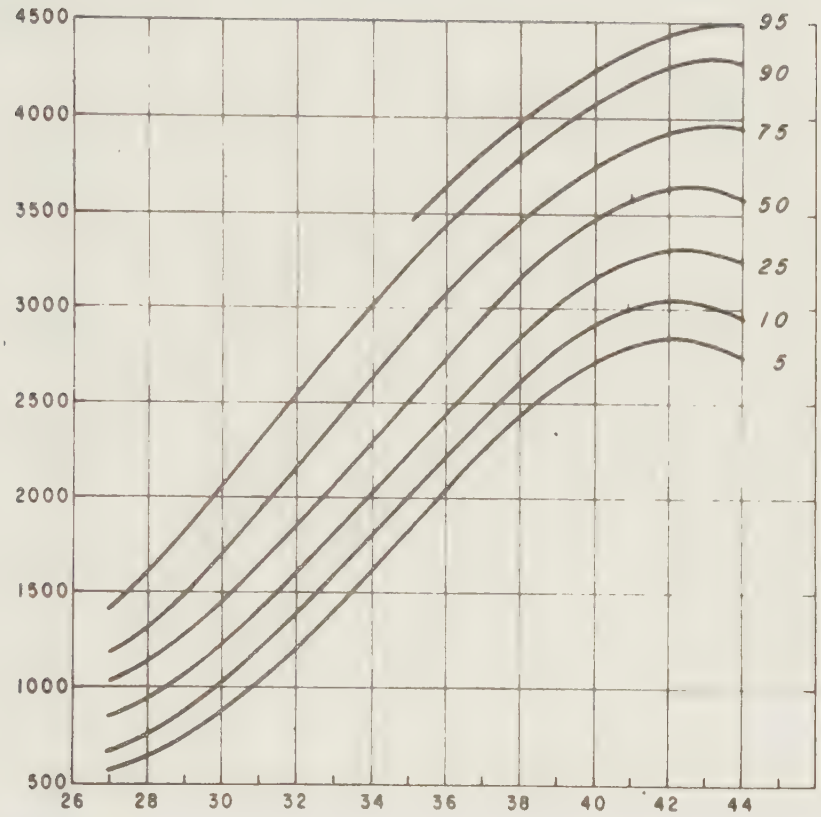

Figure 4. Courbes de croissance pondérale intra-utérine (Poids exprimé en grammes ; âge gestationnel exprimé en semaines) d'après BABSON. (8).

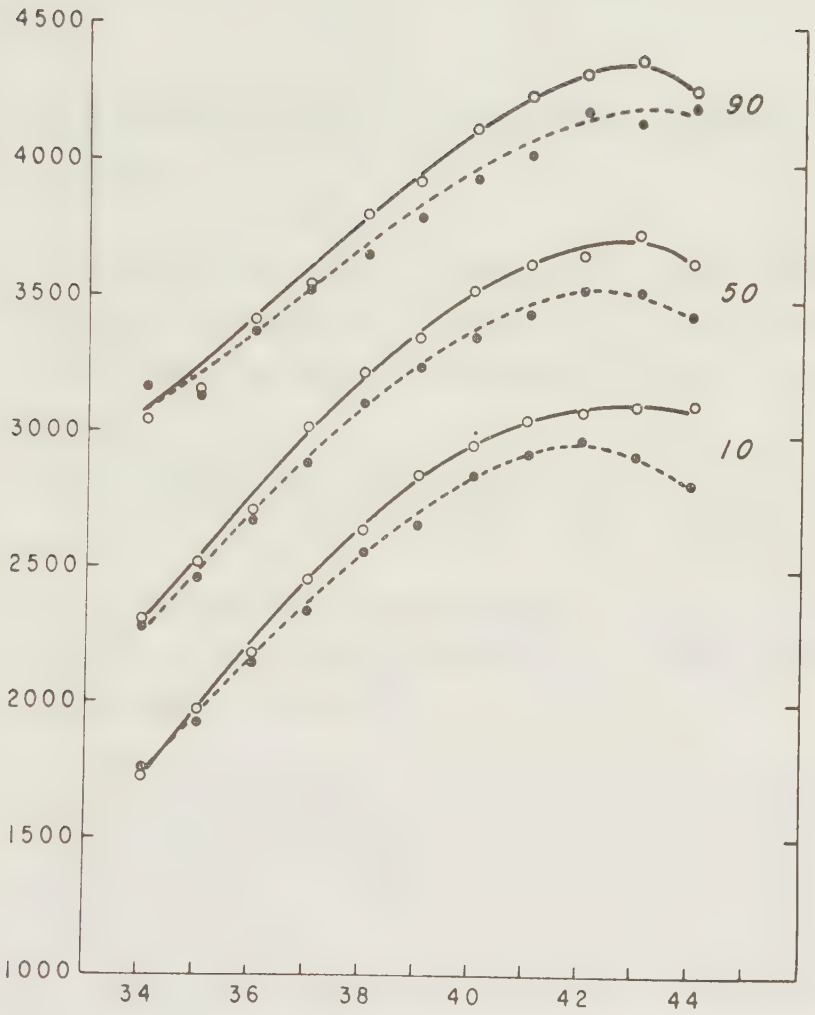

Figure 5. Courbes de croissance pondérale intra-utérine (Poids exprimé en grammes, âge gestationnel exprimé en semaines) en fonction du sexe, d'après BABSON (8).

- - - : filles

_____ : garçons

BABSON et Coll. 1970 (8) ont établi également des courbes de croissance pondérale intra-utérine exprimées en fonction du sexe : les garçons ont des poids de naissance plus élevés que les filles après 37 semaines de gestation. Figure 5.

- L'Utilisation de ces courbes permet d'isoler les hypotrophies foetales :

L'hypotrophie foetale a reçu bien d'autres dénominations : retard de croissance intra-utérin, dénutrition foetale, pseudo-prématurité foetale, dystrophie foetale et dysmaturité ...

La véritable difficulté est de savoir à partir de quel poids pour un terme donné, on peut parler d'hypotrophie foetale.

Les pédiatres français retiennent un poids inférieur à 2000 grammes pour un terme de 35 semaines et plus. ROSSIER, 1967 (56) MINKOWSKI, 1967 (48).

Mais cette appréciation est très grossière. Lorsque, pour être plus précis, on se réfère à des courbes de croissance pondérale intra-utérine, on définit alors l'hypotrophique comme un nouveau-né dont le poids de naissance se projette au niveau ou au-dessous du 10ème percentile pour la durée de la grossesse (ou encore au niveau ou au-dessous de 2 DS par rapport à la moyenne).
Ces courbes ont le mérite de montrer que l'hypotrophie foetale n'est apparente qu'au cours du 3ème trimestre de la grossesse et s'accentue ensuite.

La fréquence des hypotrophiques n'est pas négligeable. Diversement appréciée par les auteurs, elle dépend de facteurs nutritionnels, maternels (c'est-à-dire de facteurs socio-économiques),

de facteurs raciaux et aussi de la pathologie de la grossesse ; c'est-à-dire qu'elle varie considérablement avec le recrutement propre à chaque Maternité.

.A l'opposé, nous n'avons pas dans notre expérimentation d'enfant "trop gros pour l'âge gestationnel" ; c'est-à-dire dont le poids de naissance se projette sur ou au-dessus de la courbe du 90ème percentile.
Ainsi avec BERGSTRAND and al. 1972 (10) et BÖRJE W. KARLSSON, (12) on peut distinguer 5 groupes principaux de nouveau-nés.
Les 105 enfants faisant partie de cette étude ont été répartis de la façon suivante (tous les nouveau-nés pathologiques ont été éliminés de ce travail) :

1°. Les prématurés AGA : Pr. AGA

(appropriate for gestational age)

- terme inférieur ou égal à 37 semaines (pour BERGSTRAND la limite est fixée à 39 semaines).
- poids de naissance compris entre les limites du 10ème et 90ème percentile.

31 enfants appartiennent à ce groupe.
(20 garçons - 11 filles).

2°. Les Prématurés SGA : Pr. SGA

(small for gestational age)

- terme inférieur ou égal à 37 semaines
- poids de naissance situé au niveau ou au-dessous du 10ème percentile.

17 enfants appartiennent à ce groupe.
(8 garçons - 9 filles).

3°. Les nouveau-nés à terme AGA :

(appropriate for gestational age)

- terme compris entre 37 et 42 semaines.
- poids de naissance compris entre les limites du 10ème et 90ème percentile.

18 enfants appartiennent à ce groupe.
(14 garçons - 4 filles)

4°. Les nouveau-nés à terme SGA :

(small for gestational age)

- terme compris entre 37 et 42 semaines.
- poids de naissance situé au niveau ou au dessous du 10ème percentile.

18 enfants appartiennent à ce groupe.
(8 garçons - 10 filles)

5°. Les post-matures :

- terme supérieur ou égal à 43 semaines.

3 enfants appartiennent à ce groupe.

Ils n'ont pas fait l'objet d'étude statistique étant donné leur trop faible nombre.

Nous avons isolé de notre étude statistique un groupe d'enfants pour lesquels l'âge gestationnel n'a pu être déterminé avec certitude à partir de la date des dernières règles, celle-ci étant inconnue ou imprécise.

Ces observations ont alors été classées en fonction d'autres critères : score de FARR, et surtout détermination de l'âge neurologique.

Ce groupe comprend :

. Prématurés AGA :

3 enfants appartiennent à ce groupe.
(2 garçons - 1 fille)

. Prématurés SGA :

8 enfants appartiennent à ce groupe.
(3 garçons - 5 filles)

. A terme SGA :

5 enfants appartiennent à ce groupe.
(3 garçons - 4 filles)

R E S U L T A T S

La première partie de ce Chapitre concerne l'exposé sous forme de tableaux des résultats obtenus dans les différents groupes d'enfants choisis. (Pages : 44 à 54)

Dans tous ces tableaux, le taux d'A.F.P. est exprimé en µg/ml ; le poids de naissance (P.N.) en grammes ; l'âge gestationnel (G.) en semaines.

La deuxième partie de ce Chapitre concerne l'exploitation statistique des résultats.

Les données de l'exploitation statistique sont illustrées sous forme de tableaux. (Pages : 57 à 71).

A. ON ENVISAGERA SUCCESSIVEMENT LES DONNEES RECUEILLIES CHEZ :

1°. Les Prématurés AGA :

- 20 garçons (TABLEAUX VII - VIII)
- 11 filles (TABLEAU IX)

2°. Les Prématurés SGA :

- 8 garçons (TABLEAU X)
- 9 filles (TABLEAU XI)

3°. Les Nouveau-nés à terme AGA :

- 4 filles (TABLEAU XII)
- 14 garçons (TABLEAU XIII)

4°. Les Nouveau-nés à terme SGA :

- 8 garçons (TABLEAU XIV)
- 10 filles (TABLEAU XV)

5°. Les Post-Matures :

- 3 enfants (TABLEAU XVI)

6°. Groupe de Nouveau-Nés d'âge gestationnel imprécis (date des dernières règles maternelles inconnue) :

- 18 enfants (TABLEAUX XVII - XVIII - XIX)

TABLEAU VII : Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 10 Prématurés AGA ♂ dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N. (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en jours)												
P... Etienne	2175	34	127,5 (5)	50 (11)	23 (19)	9,5 (27)	4,8 (32)	2,4 (39)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
G... Yannick	2330	36	184 (5)	65 (13)	18,5 (19)	6,9 (27)	2,6 (34)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
F... Christophe	1220	31	304 (7)	107,5 (16)	74 (21)	63 (28)	39 (35)	29,5 (43)	24 (50)	15,8 (56)	- -	- -	- -	- -	- -
D... Philippe	1030	27	452 (6)	213 (13)	117,5 (17)	56 (25)	42,5 (32)	96 (38)	76 (46)	58,5 (52)	57 (59)	40 (66)	24 (76)	30,5 (80)	28 (87)
C... Dominique	1660	33	240 (3)	71 (12)	61 (16)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
B... Nicolas	2040	35	120 (3)	17,5 (11)	38 (13)	25,5 (18)	9 (24)	5,7 (32)	3 (38)	- -	- -	- -	- -	- -	- -
B... Sébastien	1300	29	452 (3)	56 (18)	44,5 (22)	29 (25)	13,5 (29)	30 (37)	28 (46)	25 (50)	25,5 (58)	9,5 (64)	5,7 (71)	2,6 (78)	- -
B... David	930	24	92 (19)	60 (31)	72,5 (38)	67,5 (46)	100 (53)	55 (59)	41 (67)	21,5 (81)	7,1 (89)	- -	- -	- -	- -
B... Armand	1820	32	230 (3)	124 (11)	43,5 (20)	43 (24)	38,5 (32)	26 (38)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
BL.. David	1800	33	388 (2)	162,5 (8)	107,5 (15)	51 (22)	34,5 (32)	36 (36)	22,5 (43)	- -	- -	- -	- -	- -	- -

TABLEAU VIII : Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 10 Prématurés AGA ♂ dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en jours)					
M... Morgan	2050	35	41,5 (14)	15 (19)	8,8 (26)	3,1 (33)	- -	- -
L... Frédéric	2050	34	216 (4)	35 (12)	14 (19)	8,7 (27)	- -	- -
F... Eric	2250	34	522 (1)	264 (3)	97,5 (11)	31,5 (18)	16,5 (24)	6,1 (32)
F... Claude	2170	34	522 (1)	356 (3)	162,5 (11)	67 (18)	29,5 (24)	9,9 (32)
J... Jonathan	2180	35	52 (7)	22 (14)	6,2 (20)	1 (28)	- -	- -
C... Jérôme	2520	33	192 (3)	40 (12)	17,5 (16)	5 (24)	2,1 (30)	- -
M... Vincent	2220	35	112,5 (7)	51 (11)	16 (18)	- -	- -	- -
M... Laurent	1710	32	560 (3)	18 (33)	19 (38)	19,4 (45)	9 (54)	- -
G... Didier	2290	36	212 (1)	17,5 (16)	9,6 (21)	5,6 (28)	- -	- -
M... Frédéric	2250	35	60 (10)	25 (15)	9,2 (22)	4,4 (31)	- -	- -

dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)										
T... Myriam	1100	27	187,5 (8)	90 (16)	39 (23)	22,5 (29)	14,5 (37)	15 (43)	11,2 (50)	7,4 (57)	4,3 (67)	2,1 (71)	1 (78)
S... Nadège	1280	27	200 (6)	42,5 (14)	24 (23)	14,5 (27)	15,5 (35)	9,5 (41)	6,3 (48)	3,2 (55)	1 (65)	– –	– –
M... Amaïs	1500	32	137,5 (3)	67,5 (9)	25,5 (17)	9,5 (23)	3,4 (30)	2,4 (37)	1 (47)	1 (51)	1 (58)	– –	– –
L... Catherine	2280	33	208 (1)	228 (2)	85 (9)	38 (16)	6,4 (24)	2,3 (31)	1 (37)	1 (45)	– –	– –	– –
K... Salina	2280	31	140 (1)	45 (5)	20 (13)	5,9 (19)	1 (26)	1 (33)	– –	– –	– –	– –	– –
G... Lydie	2350	34	61 (8)	45 (12)	10,9 (20)	6,3 (26)	– –	– –	– –	– –	– –	– –	– –
D... Marie-Laure	1950	31	240 (5)	135 (12)	43 (19)	21,5 (27)	7,6 (34)	– –	– –	– –	– –	– –	– –
B... Kathy	2220	35	20 (13)	14 (21)	6 (27)	2,5 (34)	– –	– –	– –	– –	– –	– –	– –
Z... Alexandra	2300	34	252,5 (3)	49 (13)	20,6 (17)	11,8 (24)	– –	– –	– –	– –	– –	– –	– –
L... Cécile	2100	34	408 (2)	74 (12)	30 (16)	13,4 (23)	– –	– –	– –	– –	– –	– –	– –
J... Caroline	1850	33	486 (1)	172,5 (10)	75 (24)	60 (32)	– –	– –	– –	– –	– –	– –	– –

TABLEAU X : Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 8 prématurés SGA dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N. (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)					
T... Michaël	1860	37	10,2 (5)	4,1 (12)	4,4 (19)	1 (27)	1 (34)	1 (40)
L... David	1610	35	45 (7)	17,5 (11)	3,5 (27)	3 (32)	1 (39)	1 (46)
J... Eric	1910	36	228 (3)	92,5 (10)	70 (18)	122,5 (25)	110 (31)	75 (39)
B... Emmanuel	2070	36	235 (3)	87,5 (9)	32,5 (17)	17,5 (23)	5,1 (30)	2,1 (37)
D... Samuel	2200	37	48,5 (4)	17 (12)	6,4 (18)	3,1 (25)	- -	- -
B... Marc	2160	36	26,5 (10)	18,5 (14)	9,1 (22)	7,7 (28)	5 (35)	- -
M... J. Hugues	1800	35	110 (7)	46 (11)	15,5 (18)	4,2 (27)	- -	- -
J... Eric	2100	36	80 (6)	20,5 (14)	7,8 (22)	5,8 (27)	- -	- -

TABLEAU XI : Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 9 Prématurés SGA ♀ dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N. (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / mg (Date du Prélèvement en Jours)									
A... Catherine	1980	35	504 (1)	294 (3)	196 (8)	87,5 (15)	30 (22)	10,5 (30)	3,7 (37)	– –	– –	– –
P... Lydie	2180	37	20 (6)	13,5 (12)	8 (19)	2,7 (25)	1 (36)	– –	– –	– –	– –	– –
L... Linette	2030	37	200 (3)	26 (9)	15,5 (16)	1 (23)	1 (33)	1 (37)	– –	– –	– –	– –
J... Muriel	1190	36	220 (3)	62,5 (10)	48 (18)	36,5 (25)	40,5 (31)	28,5 (39)	16,5 (45)	9,5 (53)	4,1 (61)	– –
G... Séverinne	1600	37	6,8 (11)	3,6 (16)	1,9 (23)	1 (29)	1 (38)	1 (45)	1 (51)	– –	– –	– –
F... Annabelle	990	33	124 (14)	32 (23)	35 (28)	23,5 (35)	17 (42)	8,2 (50)	6,4 (57)	4,2 (63)	1 (71)	1 (77)
F... Marie-Christine	1800	35	97,5 (3)	14 (11)	3,8 (18)	2,9 (24)	2 (32)	– –	– –	– –	– –	– –
C... Catherine	2390	37	120 (1)	196 (5)	42,5 (12)	21,5 (19)	– –	– –	– –	– –	– –	– –
L... Lucie	2250	37	82,5 (8)	41 (13)	11 (20)	6,7 (27)	– –	– –	– –	– –	– –	– –

ABLEAUX XII et XIII: Taux exprimé en µg/ml chez un groupe de:- 4 Nouveau-nés à terme AGA ♀
-14 Nouveau-nés à terme AGA ♂
dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS N°	P.N. grammes	G. semaines	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)			
105	3000	39	88 (1)	49 (5)	28 (8)	- -
110	3100	41	39 (1)	17,5 (5)	10,4 (8)	6,4 (10)
135	2850	39	147,5 (1)	84 (4)	52,5 (8)	- -
138	3160	41	20,5 (1)	13 (4)	- -	- -
100	3900	42	7 (1)	4,5 (4)	1 (8)	1 (11)
101	3925	41	15,5 (1)	8 (4)	5,6 (8)	- -
103	3275	40	160 (1)	77 (5)	44,5 (8)	- -
104	3425	40	132,5 (1)	68 (5)	51 (8)	- -
107	3625	39	37 (1)	18,5 (6)	11 (9)	- -
108	3170	40	24 (1)	21,5 (5)	8,4 (8)	- -
114	3850	40	70 (1)	33 (5)	- -	- -
118	2975	40	292,5 (1)	112 (4)	61,5 (8)	- -
119	3550	39	62,5 (1)	40 (4)	12 (7)	- -
120	4160	41	117,5 (1)	79 (4)	44 (7)	30,5 (9)
125	3720	40	71 (1)	8 (4)	3 (9)	- -
126	3750	41	39,5 (1)	30,5 (4)	9,9 (9)	- -
130	3260	41	61 (1)	34,5 (4)	- -	- -
137	3370	40	52 (1)	33 (4)	23,5 (7)	- -

TABLEAU XIV: Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 8 nouveau-nés à terme SGA ♂ dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N. (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)					
D... Daniel	2220	41	124 (6)	23,5 (16)	10,5 (20)	1 (27)	1 (36)	1 (41)
D... Yann	2600	39	95 (1)	32 (6)	9,2 (14)	- -	- -	- -
C... Laurent	1940	38	12 (3)	4,3 (9)	2,6 (16)	2,1 (23)	- -	- -
C... José	2350	40	8 (1)	3,6 (8)	4,1 (15)	1 (23)	- -	- -
F... Bruno	2325	38	97,5 (1)	15 (13)	8 (19)	- -	- -	- -
S... Armand	2340	39	105 (1)	35 (9)	5,8 (18)	- -	- -	- -
N° 1 1 7	2850	41	37 (1)	21 (4)	11 (9)	- -	- -	- -
N° 1 2 8	2800	40	140 (1)	76 (4)	51 (8)	- -	- -	- -

TABLEAU XV : Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 10 nouveau-nés à terme SGA ♀ dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS	P.N (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)					
B... Valérie	2160	42	15,4 (5)	7,4 (12)	3,8 (18)	1 (26)	1 (32)	- -
L... Florence	2110	38	29 (7)	5 (17)	4,4 (21)	2,2 (28)	1 (37)	1 (42)
L... Pascale	2280	39	65 (2)	25 (8)	8,5 (15)	- -	- -	- -
P... Francine	2250	39	145 (3)	24,5 (11)	6,9 (24)	- -	- -	- -
C... Nathalie	1990	39	50 (2)	17,5 (10)	21,5 (12)	11 (17)	6,2 (23)	- -
T... Céline	2300	38	95 (1)	70 (4)	21,5 (12)	7,5 (19)	- -	- -
F... Nathalie	2250	40	65 (4)	25 (11)	6 (19)	1 (26)	- -	- -
L... Annick	2080	39	19,5 (1)	1 (15)	1 (21)	1 (29)	- -	- -
G... Véronique	2020	39	5,1 (3)	2,5 (11)	1 (16)	1 (23)	- -	- -
G... Clarisse	2340	39	10,5 (5)	4,3 (10)	1 (17)	1 (26)	- -	- -

TABLEAU XVI: Taux exprimé en µg/ml chez un groupe de 3 Post-matures, dans les premières semaines qui suivent la naissance.

ENFANTS N°	P.N. (grammes)	G. (semaines)	A.F.P. en µg/ml (Date du prélèvement en Jours)		
106 ♂	3750	43	59 (1)	35 (5)	- -
112 ♂	3010	43	35 (1)	10,5 (5)	6,2 (9)
113 ♀	3810	43	37 (1)	39 (4)	12,8 (7)

Ce tableau rapporte les résultats de 3 enfants post-matures, qui en raison de leur trop faible nombre, n'ont pu faire l'objet d'une interprétation valable.

De même pour le groupe suivant (nouveau-nés pour lesquels la date des dernières règles maternelles est imprécise), nous nous sommes contentés de colliger les résultats obtenus dans les tableaux ci-dessous.

Ces enfants ont été classés à partir de critères anthropométriques, morphologiques (score de FARR) et principalement à partir de critères neurologiques, en 3 catégories :
A terme SGA - Prématurés AGA - Prématurés SGA.

TABLEAU XVII: Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de nouveau-nés pour lesquels la date des dernières règles maternelles est imprécise.

A TERME SGA : 3 ♂ 4 ♀

ENFANTS	P.N. (grammes)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)						
B... Hassen	1 000	17,5 (8)	10 (25)	6,2 (45)	4 (50)	3,1 (57)	1 (64)	1 (72)
R... Michel	2 310	22 (3)	8,4 (12)	4,5 (17)	2 (24)	- -	- -	- -
R... Olivier	2 170	75 (12)	31 (19)	12,5 (29)	- -	- -	- -	- -
K... Nathalie	1 810	22,5 (6)	5 (13)	5,5 (20)	1,7 (28)	1,6 (35)	- -	- -
G... Aline	2 620	54 (7)	47 (9)	19 (14)	- -	- -	- -	- -
D... Christine	2 260	11 (4)	7,8 (11)	1 (19)	- -	- -	- -	- -
B... Ghislaine	2 230	37 (4)	15 (12)	7,5 (19)	6,1 (23)	- -	- -	- -

TABLEAU XVIII: Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de nouveau-nés pour lesquels la date des dernières règles maternelles est imprécise.

Pr AGA : 2 ♂ 1 ♀

ENFANTS	P.N. (grammes)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)						
R... Jean-Michel	2 420	420 (1)	111 (6)	56 (12)	19,5 (20)	- -	- -	- -
C... Jean-Luc	2 550	107,5 (4)	31 (13)	19,5 (17)	- -	- -	- -	- -
F... Nathalie	2 330	227,5 (5)	57,5 (12)	26 (19)	13,4 (27)	6,4 (34)	- -	- -

TABLEAU XIX: Taux d'A.F.P. exprimé en µg/ml chez un groupe de 8 nouveau-nés pour lesquels la date des dernières règles maternelles est imprécise.

Pr. SGA 5 ♀ 3 ♂

ENFANTS	P.N. (grammes)	A.F.P. en µg / ml (Date du prélèvement en Jours)						
C... Agnès	1 470	77,5 (9)	37,5 (16)	32 (22)	3,6 (30)	3,6 (36)	3,2 (43)	2,9 (50)
L... Séverine	2 000	23,5 (1)	13 (7)	2,9 (14)	1 (22)	1 (29)	1 (35)	- -
P... Sandrine	2 220	9,5 (7)	2,1 (16)	1 (21)	1 (28)	- -	- -	- -
P... Fabienne	1 750	75 (4)	29 (12)	3,7 (25)	1 (33)	- -	- -	- -
N... Marie-Pierrine	2 380	47,5 (2)	10 (8)	11 (16)	5,6 (24)	2 (29)	- -	- -
M... Stéphane	1 950	87,5 (8)	47,5 (12)	22 (20)	5,9 (26)	3,7 (33)	2,4 (40)	- -
M... Hervé	2 300	336 (1)	312 (2)	117,5 (9)	50 (16)	13 (24)	- -	- -
R... Sébastien	2 020	292 (6)	124 (13)	62 (21)	48 (28)	23 (34)	- -	- -

B. EXPLOITATION STATISTIQUE DES RESULTATS.

Les résultats rassemblés dans les tableaux précédents, (tableaux VII à XIX , des pages 44 à 54.) sont d'interprétation statistique difficile.

En effet, il n'a pas été possible de suivre un même protocole pour chaque enfant.

L'idéal aurait été d'effectuer des prélèvements sanguins à des dates bien précises et identiques pour chaque sujet.

Or, ceci n'est pas toujours réalisable : les enfants sur lesquels porte cette étude proviennent souvent de maternités éloignées et ne sont donc pas vus immédiatement après la naissance ; de plus, les circonstances cliniques particulières des premiers jours de vie rendent souvent les prélèvements sanguins difficiles.

1°. En raison de cette dispersion des résultats, nous avons cherché à calculer une courbe mathématique de décroissance de l'A.F.P. en fonction du temps.

Pour chacun des enfants considérés, nous avons tenté d'établir une relation linéaire de la forme : $y = ax + b$; cette hypothèse de linéarité n'étant plausible qu'après calcul du coefficient de corrélation. Or, le calcul n'a que rarement donné un coefficient de corrélation significatif.

Nous avons alors supposé que la courbe de décroissance de l'A.F.P. en fonction du temps pouvait être de type exponentiel. Pour vérifier cette hypothèse nous avons calculé le coefficient de corrélation (r) pour une droite de la forme :

$$\log y = ax + b$$

. log y représentant le logarithme du taux d' A.F.P. aux différentes dates des prélèvements.

. a : la pente de la droite de régression.

. b : l'ordonnée à l'origine, représentant la valeur logarithmique du taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance.

a et b ne sont déterminés que si le coefficient de corrélation " r " est significatif ($p \leq 0,05$) pour un degré de liberté : d.d.l. = n - 2.

Les résultats de ce premier travail statistique sont colligés dans les tableaux XX à XXIV , des pages : 57 à 61.

TABLEAU XX : Détermination du coefficient de corrélation " r " chez un groupe de 20 Prématurés AGA ♂

Nombre de Prélèvements n	|r|	$p \leqslant 0,05$	a	b
6	0,9982	S	- 0,050	2,308
5	0,9969	S	- 0,065	2,588
8	0,9746	S	- 0,023	2,474
13	0,8561	S	- 0,012	2,361
3	0,9793	NS		
7	0,9493	S	- 0,042	2,040
12	0,8688	S	- 0,021	2,245
9	0,8309	S	- 0,013	2,370
6	0,9518	S	- 0,026	2,351
7	0,9697	S	- 0,028	2,490
4	0,9868	S	- 0,056	2,344
4	0,9764	S	- 0,066	2,487
6	0,9952	S	- 0,061	2,670
6	0,9984	S	- 0,054	2,768
4	0,9910	S	- 0,083	2,391
5	0,9986	S	- 0,073	2,472
3	0,9989	S	- 0,076	2,571
5	0,9589	S	- 0,035	2,720
4	0,9877	S	- 0,060	2,318
4	0,9860	S	- 0,054	2,243

TABLEAU XXI : Détermination du coefficient de corrélation " r " chez le groupe de 11 Prématurés AGA ♀

Nombre de Prélèvements n	|r|	p≤0,05	a	b
11	0,9806	S	- 0,028	2,357
9	0,9727	S	- 0,033	2,262
9	0,9705	S	- 0,042	2,078
8	0,9850	S	- 0,060	2,412
6	0,9796	S	- 0,070	2,116
4	0,9902	S	- 0,058	2,283
5	0,9949	S	- 0,052	2,680
4	0,9754	S	- 0,044	1,953
4	0,9869	S	- 0,065	2,550
4	0,9944	S	- 0,072	2,727
4	0,9729	S	- 0,029	2,628

- La réunion de l'ensemble des résultats obtenus chez ce groupe de prématurés AGA permet d'objectiver une valeur significative ($p \leq 0,05$) des coefficients de corrélation : r dans 30 cas sur 31.

- On peut donc déduire, dans chaque cas où r est significatif :
  - la pente des droites de régression : a
  - la valeur logarithmique du taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance : b

TABLEAU XXII: Détermination du coefficient de corrélation " r " chez le groupe des Prématurés SGA =

9 ♀

Nombre de Prélèvements n	| r |	p ⩽ 0,05	a	b
7	0,9978	S	- 0,057	2,734
5	0,9881	S	- 0,045	1,640
6	0,9301	S	- 0,067	2,179
9	0,9592	S	- 0,024	2,244
7	0,8698	S	- 0,020	0,837
10	0,9801	S	- 0,031	2,452
5	0,9387	S	- 0,058	1,909
4	0,9130	NS		
4	0,9844	S	- 0,060	2,365

8 ♂

6	0,9324	S	- 0,031	1,075
6	0,9802	S	- 0,043	1,804
6	0,5694	NS		
6	0,9981	S	- 0,059	2,529
4	0,9905	S	- 0,053	1,861
5	0,9862	S	- 0,028	1,668
4	0,9970	S	- 0,070	2,476
4	0,9857	S	- 0,055	2,165

On note encore chez ce groupe de Prématurés SGA un coefficient de corrélation significatif dans la majorité des cas (15 sur 17)

TABLEAU XXIII : Détermination du coefficient de corrélation " r " chez le groupe de Nouveau-nés à terme AGA :

3 ♀

Nombre de Prélèvements n	|r|	$p \leq 0,05$	a	b
3	0,9976	S	- 0,071	2,024
4	0,9987	S	- 0,086	1,678
3	0,9910	NS		

12 ♂

4	0,9541	S	- 0,095	0,947
3	0,9681	NS		
3	1,0000	S	- 0,079	2,284
3	0,9898	NS		
3	0,9981	S	- 0,065	1,640
3	0,8725	NS		
3	0,9770	NS		
3	0,9666	NS		
4	0,9964	S	- 0,074	2,164
3	0,9361	NS		
3	0,9793	NS		
3	0,9965	NS		

- Nous supprimons de cette étude statistique 3 enfants appartenant à ce groupe (1 ♀ , 2 ♂) et pour lesquels le nombre de prélèvements est insuffisant (n=2)
- Pour ce groupe de nouveau-nés A terme AGA, le coefficient de corrélation n'est que rarement significatif (6 cas sur 15). Ce manque de signification est probablement en rapport avec le nombre peu élevé de prélèvements.

TABLEAU XXIV: Détermination du coefficient de corrélation " r " chez le groupe de nouveau-nés à terme SGA :

10 ♀

Nombre de Prélèvements n	|r|	$p \leqslant 0,05$	a	b
5	0,980	S	- 0,048	1,420
6	0,967	S	- 0,041	1,559
3	1,000	S	- 0,068	1,946
3	0,973	N S		
5	0,983	S	- 0,042	1,763
4	0,999	S	- 0,062	2,067
4	0,991	S	- 0,082	2,225
4	0,874	N S		
4	0,940	N S		
4	0,913	N S		

8 ♂

6	0,9383	S	- 0,064	2,309
3	0,9957	N S		
4	0,9412	N S		
4	0,7411	N S		
3	0,9960	N S		
3	0,9945	N S		
3	0,9945	N S		
3	0,9795	N S		

Pour ce groupe de nouveau-nés A terme SGA., r n'est que rarement significatif (7 cas sur 18) en raison probablement du nombre peu élevé de prélèvements.

De l'ensemble de ces tableaux, on note que la corrélation entre le logarithme du taux d'A.F.P. et l'âge de l'enfant est statistiquement significative dans 58 cas sur 81.

On peut donc affirmer que la décroissance de l'alpha-foeto-protéine dans le temps est de type exponentiel.

2°. Comparaison des " a " et " b " des différents groupes choisis.

Nous disposons de 4 groupes d'enfants :

- Nouveau-nés à terme AGA
- Nouveau-nés à terme SGA
- Prématurés AGA
- Prématurés SGA

Les différentes possibilités de combinaison sont les suivantes :

Nouveau-nés à terme AGA
Nouveau-nés à terme SGA

Prématurés AGA
Prématurés SGA

Prématurés AGA
Nouveau-nés à terme AGA

Prématurés SGA
Nouveau-nés à terme SGA

A l'intérieur de chacune de ces possibilités, nous avons comparé les droites de régression en appliquant le test t (STUDENT-FISHER). Les résultats sont rapportés dans les tableaux XXV à XXVIII. des pages : 63 à 66.

TABLEAU XXV : Etude comparative des pentes de régression (a) et des valeurs logarithmiques des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance (b) chez les nouveau-nés A terme AGA et les nouveau-nés A terme SGA.

	Nombre d'observations n	Moyenne des a $\bar{a}$	Ecart-Type σ_a	Moyenne des b $\bar{b}$	Ecart-Type σ_b
A terme AGA	6	- 0,078333	0,010838	1,7895	0,4867
A terme SGA	7	- 0,058142	0,015126	1,8984	0,3338
t	2,7186			0,4771	
d.d.l.	11			11	
p.	0,02			N S	

De ce tableau, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Il n'existe une différence significative (p = 0,02) que pour les vitesses de disparition de l'A.F.P. entre les deux groupes de nouveau-nés A terme AGA et A terme SGA.

- Il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes pour les logarithmes des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance.

TABLEAU XXVI : Etude comparative des pentes de régression (a) et des valeurs logarithmiques des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance (b), chez les Prématurés AGA et les Prématurés SGA.

	Nombre d'observations n	Moyenne des a $\bar{a}$	Ecart-type σ_a	Moyenne des b $\bar{b}$	Ecart-type σ_b
Pr. AGA	30	- 0,048367	0,019746	2,409	0,210
Pr. SGA	15	- 0,046733	0,016285	1,996	0,536
t	0,276			3,719	
d.d.l.	43			43	
p.	N S			$< 0,001$	

D'après ces données, on ne trouve entre ces deux groupes : Pr. AGA et Pr. SGA, une différence significative que pour les taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance ($p. < 0,001$).

TABLEAU XXVII : Etude comparative des pentes de régression (a) et des valeurs logarithmiques des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance (b), chez les Prématurés AGA et les nouveau-nés A terme AGA.

	Nombre d'observations n	Moyenne des a $\bar{a}$	Ecart-type σ_a	Moyenne des b $\bar{b}$	Ecart-type σ_b
Pr. AGA	30	- 0,048367	0,019746	2,409	0,210
A terme AGA	6	- 0,078333	0,010838	1,790	0,487
t	3,583			5,142	
d.d.l.	34			34	
p.	$< 0,001$			$< 0,001$	

De ce tableau, on arrive aux conclusions suivantes :

Il existe une différence significative entre les deux groupes considérés, à la fois pour les vitesses de disparition de l'A.F.P. et pour les taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance.

TABLEAU XXVIII : Etude comparative des pentes de régression (a) et des valeurs logarithmiques des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance (b), chez les Prématurés SGA et les nouveau-nés à terme SGA.

	Nombre d'observations n	Moyenne des a $\bar{a}$	Ecart-type σ_a	Moyenne des b $\bar{b}$	Ecart-type σ_b
Pr. SGA	15	- 0,046733	0,016285	1,996	0,536
A terme SGA	7	- 0,058143	0,015126	1,898	0,334
t	1,563			0,440	
d.d.l.	20			20	
p.	N S			N S	

Par contre entre ces deux groupes : Prématurés SGA et nouveau-nés à terme SGA, il n'y a aucune différence significative pour les vitesses de disparition de l'A.F.P. et pour les taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance.

Pour compléter cette étude, nous avons comparé à l'intérieur d'un même groupe d'enfants (Prématurés AGA par exemple), les pentes des droites de régression en fonction du sexe.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative pour les pentes des droites (a) et pour les valeurs logarithmiques des taux d'A.F.P. extrapolés à la naissance (b). Cette constatation nous a permis de ne pas tenir compte du sexe dans l'étude statistique suivante.

3°. Tentative de corrélation entre poids de naissance, âge gestationnel, décroissance dans le temps de l'A.F.P. et taux d'A.F.P. à la naissance :

Dans un 3ème temps, nous avons considéré seulement les enfants pour lesquels la droite de régression du taux d'A.F.P. en fonction du temps avait un coefficient de corrélation significatif. Ceci nous a amenés à ne garder pour cette étude que 58 enfants, sans tenir compte des sexes et des groupes précédemment considérés.

Et c'est sur ce lot unique que nous avons essayé d'établir des coefficients de corrélation entre :

- pente de régression (a) du taux d'A.F.P. en fonction du temps et âge gestationnel (G : en semaines) = $\underline{r}_1$
- pente de régression (a) et poids de naissance (P : en grammes) $\underline{r}_2$
- taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance (b) et âge gestationnel (G : en semaines) = $\underline{r}_3$

. taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance (b) et poids de naissance (P : en grammes) = $\underline{r}_4$

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau XXIX.

TABLEAU XXIX : Détermination des coefficients de corrélation : r_1 , r_2 , r_3 , r_4 .

	r	Probabilité	α	β
a - G	r_1 =-0,5901	p < 0,001	α_1= -0,0030767	β_1= 0,0556190
a - P	r_2 =-0,7588	p < 0,001	α_2= -0,0000237	β_2= -0,0025154
b - G	r_3 =-0,4843	p < 0,001	α_3= -0,0553	β_3= 4,1162
b - P	r_4 =-0,2540	p = 0,05	α_4= -0,0002	β_4= 2,5413

. r_1 est déterminé pour l'équation $a = \alpha_1 G + \beta_1$

. r_2 est déterminé pour l'équation $a = \alpha_2 P + \beta_2$

. r_3 est déterminé pour l'équation $b = \alpha_3 G + \beta_3$

. r_4 est déterminé pour l'équation $b = \alpha_4 P + \beta_4$

De ce tableau il ressort que :

- (a) est lié d'une part à l'âge gestationnel, d'autre part au poids de naissance ($p < 0,001$)
- (b) est lié d'une part à l'âge gestationnel ($p < 0,001$), d'autre part au poids de naissance ($p = 0,05$)
- Mais ces deux variables : âge gestationnel - poids de naissance elles mêmes sont très liées ; il semble à priori qu'un enfant de faible poids de naissance a de fortes chances d'être prématuré, de même qu'un gros enfant est plus probablement un enfant à terme.

Cette liaison, poids de naissance - âge gestationnel est chiffrée par un coefficient de corrélation : $\underline{r}_5$ que nous avons calculé :

$\underline{r}_5$: 0,7111 avec $p < 0,001$

α : 0,0043

β : 26,1070

Pour l'équation : $G = \alpha P + \beta$

Il est donc intéressant de connaître le rôle relatif des variables : Poids de naissance et âge gestationnel :

- Pour des enfants de même âge gestationnel, (a) est-il lié au poids de naissance ?
- Pour des enfants de même poids de naissance, (a) est-il lié à l'âge gestationnel ?

Le même raisonnement est applicable pour (b).

Pour répondre à de telles questions, on peut à partir de : r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , r_5 estimer les coefficients de corrélation partielle par les formules suivantes (SCHWARTZ D.) (65)

$$r_6 \ (a - G) \ P \text{ constant} = \frac{r_1 - r_2 \times r_5}{\sqrt{(1 - r_2^{\,2})(1 - r_5^{\,2})}}$$

$$r_7 \ (a - P) \ G \text{ constant} = \frac{r_2 - r_1 \times r_5}{\sqrt{(1 - r_1^{\,2})(1 - r_5^{\,2})}}$$

$$r_8 \ (b - G) \ P \text{ constant} = \frac{r_3 - r_4 \times r_5}{\sqrt{(1 - r_4^{\,2})(1 - r_5^{\,2})}}$$

$$r_9 \ (b - P) \ G \text{ constant} = \frac{r_4 - r_3 \times r_5}{\sqrt{(1 - r_3^{\,2})(1 - r_5^{\,2})}}$$

Les résultats de ces coefficients de corrélation partielle sont rapportés dans le tableau XXX page 71.

TABLEAU XXX: Détermination des coefficients de corrélation partielle : r_6 , r_7 , r_8 , r_9 .

	coefficient de corrélation partielle r	d.d.l. (n - 3)	Probabilité
(a - G) P constant	r_6 =-0,1103	55	NS
(a - P) G constant	r_7 =-0,5975	55	$p < 0,001$
(b - G) P constant	r_8 =-0,4466	55	$p < 0,001$
(b - P) G constant	r_9 =+0,1469	55	NS

D'OU LES CONCLUSIONS SUIVANTES :

Pour un poids de naissance donné, il n'y a pas de relation significative entre la pente de disparition de l'A.F.P. après la naissance et l'âge gestationnel.

Par contre, pour un âge gestationnel donné, il existe une relation significative ($p < 0,001$) entre la vitesse de disparition de l'A.F.P. après la naissance et le poids de naissance ; la pente étant reliée au poids de naissance par l'équation suivante :

$$\bar{a} = - 0,0000237 \; P - 0,0025154$$

On voit, d'après cette formule, que plus le poids de naissance augmente, plus la pente de la droite de régression est grande en valeur absolue, donc plus la vitesse de décroissance de l'A.F.P. en fonction du temps est rapide.

Autrement dit, des deux variables, Poids de naissance - âge gestationnel qui paraissaient toutes deux intervenir dans la vitesse de disparition de l'A.F.P. après la naissance, il semble bien qu'une seule, le Poids de naissance soit intéressante, l'âge gestationnel n'étant lié à la pente de disparition de l'A.F.P. que par l'intermédiaire du poids de naissance.

Pour (b) logarithme du taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance, on déduit les conclusions suivantes :

Pour un poids de naissance donné, il existe une relation significative ($p < 0,001$) entre le logarithme du taux d'A.F.P. à la naissance (b) et l'âge gestationnel.

Par contre, pour un âge gestationnel donné, il n'existe pas de relation significative entre le logarithme du taux d'A.F.P. à la naissance (b) et le poids de naissance.

Le taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance est donné par l'équation suivante :

$$\bar{b} = - 0,0553\ G + 4,1162$$

(b) étant la valeur logarithmique de l'A.F.P. extrapolée à la naissance.

D'après cette formule, on voit que plus l'âge gestationnel augmente, c'est-à-dire moins l'enfant est prématuré, plus le taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance est faible.

De même ici, des deux variables qui paraissaient intervenir, il semble bien qu'une seule, l'âge gestationnel, soit intéressante, Le poids de naissance n'étant lié au taux d'A.F.P. à la naissance que par l'intermédiaire de l'âge gestationnel.

D I S C U S S I O N

Après avoir exposé nos résultats et donné les principales conclusions apportées par l'étude statistique, nous nous proposons de voir s'ils répondent aux premières hypothèses émises et de les comparer aux données de la littérature.

1°. Rappelons en effet le but essentiel de ce travail : la détermination du taux d'alpha-foeto-protéine chez le nouveau-né peut-elle être considérée comme un bon indice de maturité et peut-elle s'ajouter aux critères de détermination de l'âge foetal ?

2°. Une première difficulté est apparue pour la réalisation du protocole expérimental :

- En effet, il n'est pas toujours possible d'effectuer les prélèvements sanguins à la naissance ou dans les heures qui suivent la naissance.
  On peut même se demander si l'A.F.P. dans le sang du cordon est un bon reflet du taux d'A.F.P. du nouveau-né, les bouleversements hémodynamiques subis à la naissance pouvant introduire de hautes variations individuelles.

- Par ailleurs, BERGSTRAND C.G. BÖRJE W.KARLSSON (10) (12). montrent qu'il existe une chute significative du taux d'A.F.P. dans les 10 premières heures de vie, avec une décroissance rapide dans les 4 à 5 premières heures après la naissance.

- En raison de ces difficultés, les multiples prélèvements sanguins sont faits à intervalles non prédéterminés.

- Pour pallier à la dispersion des résultats, il nous a paru intéressant d'apprécier la courbe de disparition de l'A.F.P. et de dégager de cette courbe, les valeurs indicatrices, à savoir la vitesse de disparition de l'A.F.P. après la naissance, et le taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance.

3°. L'étude des vitesses de disparition de l'alpha-foeto-protéine montre que cette décroissance est de type exponentiel, puisque la corrélation entre le logarithme de la concentration d'A.F.P. et le temps est significative dans 58 cas sur 81.

Ces résultats sont en accord avec ceux de LARDINOIS R. (32) qui observe également une décroissance de type exponentiel chez 17 nouveau-nés.

Cette constatation nous permet de calculer chez la plupart des enfants étudiés la vitesse de disparition de l'A.F.P. après la naissance et le taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance.

4°. Ces deux valeurs sont-elles en rapport avec la maturité foetale (âge gestationnel) ou avec le poids de l'enfant à la naissance ?

Il apparaît donc une deuxième difficulté, celle-ci d'ordre statistique : en effet, les deux paramètres poids de naissance et âge gestationnel sont à priori liés l'un à l'autre. Il s'ensuit donc une possibilité de corrélations "apparentes".

Cette difficulté a été résolue par le calcul des coefficients de corrélation partielle qui nous a permis d'établir d'une part, une relation entre : poids de naissance - vitesse de disparition de l'A.F.P., d'autre part, une relation entre : âge gestationnel - taux d'alpha-foeto-protéine extrapolé à la naissance.

5°. La première corrélation (poids de naissance - vitesse de disparition de l'alpha-foeto-protéine) peut avoir des interprétations diverses : par exemple, chez le gros enfant, l'augmentation de la vitesse de disparition pourrait s'expliquer par :

- un catabolisme exagéré de l'A.F.P.
- une synthèse plus vite réprimée
- ou les deux mécanismes à la fois.

. SEPPALA et al 1969 (66), montrant que le taux d'A.F.P. demeure assez élevé après de multiples transfusions sanguines supposait déjà qu'il existait une synthèse d'A.F.P. après la naissance.

. VANFURTH R. et ADINOLFI M. 1969 (79) proposent pour expliquer cette décroissance, soit la disparition de clones cellulaires producteurs d'A.F.P., soit la disparition d'un mécanisme intra-cellulaire régulateur de la synthèse de cette protéine.

6°. La deuxième corrélation (âge gestationnel - taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance) est en accord avec les résultats de l'équipe Suédoise.

BERGSTRAND et BÖRJE 1972 (10) (12) trouvent que le coefficient de corrélation entre : taux d'A.F.P. - âge gestationnel, est plus significatif ($p < 0,001$) que le coefficient de corrélation entre : taux d'A.F.P. - poids de naissance.

Ainsi, pour un âge gestationnel donné, le coefficient de corrélation partielle entre : alpha-foeto-protéine - poids de naissance n'est pas significatif.

. Par ailleurs, BERGSTRAND et BÖRJE comparent les moyennes et les écart-types des taux d'A.F.P. des différents groupes choisis (A terme AGA - Prématurés AGA - A terme SGA - Prématurés SGA), et trouvent de toute évidence que l'A.F.P. est un bon reflet de l'âge gestationnel. En effet, les taux d'A.F.P. ne diffèrent pas de façon significative entre des groupes d'enfants de même âge gestationnel mais de poids de naissance différent, (A terme AGA et A terme SGA. - Prématurés AGA et Prématurés SGA).

Alors qu'il existe des différences entre des groupes d'enfants d'âge gestationnel différent, mais de même poids de naissance, (Prématurés AGA et A terme AGA, - Prématurés SGA et A terme SGA).

Dans notre étude, la comparaison des taux d'alpha-foeto-protéine extrapolés à la naissance des mêmes groupes d'enfants n'aboutit pas tout à fait aux mêmes résultats :

- Ils sont retrouvés significativement plus hauts chez les Prématurés AGA que chez les Nouveau-nés A terme AGA.
- Mais les taux d'A.F.P. à la naissance sont par contre plus élevés chez les Prématurés AGA que chez les Prématurés SGA.

A l'origine de cette divergence, on peut invoquer :

- le trop faible nombre de nos observations à l'intérieur de chaque groupe.
- le fait que cette méthode statistique perde une partie de l'information en remplaçant des données quantitatives (poids de naissance - âge gestationnel) par un classement en catégories arbitraires et qualitatives (AGA - SGA ...).

Le test des corrélations partielles a donc plus de valeur. Il montre qu'il existe une corrélation significative entre âge gestationnel - taux d'A.F.P. extrapolé à la naissance.

Ce taux a une valeur, au moins théorique, de test de maturité.

7°. Reste à tester cette hypothèse :

. En comparant le taux d'alpha-foeto-protéine ainsi extrapolé à la naissance et le taux d'alpha-foeto-protéine déterminé par un prélèvement sanguin effectué dès la naissance.

. En comparant aussi ce taux d'alpha-foeto-protéine à la naissance aux autres méthodes de détermination de l'âge foetal.
Une fois cette hypothèse vérifiée, ce test pourra trouver son application pratique.

. La mise au point de ce test biologique de maturation pourrait ainsi être un élément supplémentaire de détermination de l'âge gestationnel d'un enfant, tout spécialement lorsqu'il nous faut apprécier les dégâts neurologiques d'un nouveau-né qui a souffert pendant la vie foetale ou au moment de l'accouchement.

L'âge gestationnel déterminé, on pourrait en reportant ce dernier et le poids de naissance sur les "courbes de croissance intra-utérines", préciser à quelle catégorie appartient le nouveau-né.

Il est en effet essentiel, en présence d'une hypersomnie par exemple, de pouvoir préciser s'il s'agit du comportement normal d'un grand prématuré ou d'un symptôme d'alarme hautement pathologique chez un nouveau-né à terme.

La détermination du taux d'alpha-foeto-protéine à la naissance semble donc pouvoir s'intégrer aux critères biologiques déjà utilisés pour l'estimation de l'âge gestationnel.

C O N C L U S I O N S

Ce travail expose les résultats de l'évolution du taux d'alpha-foeto-protéine suivi après la naissance chez 105 enfants d'âges gestationnels et de poids de naissance variés.

Nous nous sommes bornés à une appréciation quantitative de l'A.F.P. par la méthode d'électro-immunodiffusion décrite par LAURELL en 1966 (33). Cette méthode nous a paru intéressante, car nécessitant de très faibles quantités de sérum, elle permet par ailleurs d'obtenir des résultats dans des délais assez brefs.

Après avoir rappelé les trois méthodes cliniques qui concourent à établir l'âge foetal d'un nouveau-né : date des dernières règles, données anthropométriques, critères morphologiques, les nouveau-nés faisant l'objet de cette étude ont été classés en 5 catégories en fonction :

- d'une part, de leur âge gestationnel calculé en semaines à partir du 1er jour de la date des dernières règles quand elles sont connues ; sont considérés comme prématurés les enfants dont le terme est inférieur ou égal à 37 semaines.
- en reportant le poids de naissance sur des courbes standard établissant une relation entre : poids de naissance - âge gestationnel, (courbes de croissance pondérale intra-utérine de BABSON et col.) (8)

Nous avons isolé de notre étude statistique un groupe d'enfants (18) pour lesquels l'âge gestationnel n'a pu être déterminé avec certitude à partir de la date des dernières règles.

Ces observations ont été classées en fonction d'autres critères : morphologiques et surtout détermination de l'âge neurologique.

Les taux d'alpha-foeto-protéine mesurés sur des prélèvements sanguins effectués à des dates variables après la naissance ont fait l'objet d'une étude statistique dont les résultats peuvent se résumer ainsi :

1°. La décroissance de l'A.F.P. dans le temps est de type exponentiel.

2°. La vitesse de disparition de l'alpha-foeto-protéine après la naissance est plus lente pour les Prématurés dont le poids de naissance est en rapport avec l'âge gestationnel (Prématurés AGA) que pour les nouveau-nés à terme du même groupe. Cette vitesse est également plus lente pour les nouveau-nés à terme présentant un retard de croissance intra-utérin (A terme SGA) que pour les nouveau-nés à terme AGA.

3°. Les taux d'alpha-foeto-protéine à la naissance obtenus par extrapolation de la courbe de disparition de l'A.F.P. sont plus élevés chez les Prématurés AGA que chez les nouveau-nés à terme du même groupe.
Les taux d'A.F.P. à la naissance sont également plus élevés chez les Prématurés AGA que chez les Prématurés SGA.

4°. Enfin, le calcul des coefficients de corrélation partielle montre que le taux d'A.F.P. à la naissance est un bon indicateur de l'âge gestationnel.
Le taux d'A.F.P. à la naissance et l'âge gestationnel sont reliés par une équation mathématique.

Quant à la vitesse de disparition de l'alpha-foeto-protéine après la naissance, elle n'est pas directement en rapport avec l'âge gestationnel, mais avec le poids de naissance.

Les deux paramètres : vitesse de disparition de l'alpha-foeto-protéine - poids de naissance sont également reliés par une équation mathématique.

Ce test biologique de maturation nous semble susceptible de s'intégrer dans la détermination de l'âge foetal, si souvent difficile à déterminer en raison de l'imprécision fréquente de la date des dernières règles maternelles.

Cependant, l'utilisation de méthodes de dosage plus sensibles (radio-immunologiques) apportera sans doute plus de précision dans la connaissance du mécanisme de synthèse de l'alpha-foeto-protéine et de son rôle biologique ainsi que dans la détermination de l'âge biologique foetal.

Le Président de la Thèse,

M. ALISON

VU et permis d'imprimer
Dijon, le 8 janvier 1973

F. CABANNE

B I B L I O G R A P H I E

1. ABELEV G.

Study of the Antigenic Structure of Tumors.
ACTA UN. INT. CANCR. 1963, 19, 80-92.

2. ABELEV G.I., PEROVA S.D., KHRAMKOVA S., POSTNIKOVA Z.A., and IRLIN I.S.
Production of embryonal alpha globulin by transplantable mouse hepatomas.
TRANSPLANT. BULL. 1963, 1, 174-180.

3. ABELEV G.I.
Antigenic structure of chemically induced hepatomas.
PROGR. EXP. TUMOR RES. (BASEL). 1965, 7, 104-157.

4. ABELEV G.I., ASSECRITOVA I.V., KRAEVSKY N.A., PEROVA S.D. and PEREVODCHIKOVA N.I.
Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients diagnostic value.
INT. J. CANCER. 1967, 2, 551-558.

5. ALPERT E., SCHUR P., DRYSDALE J., ISSELBACHER K.
Human alpha 1 fetoprotein : purification and physical properties.
FED. PROC. 1971, 30, 246.

* 6. ANAGNOSTAKIS D.E., and LARDINOIS R.
Urinary cathecholamine excretion and plasma NEFA concentration in small-for-date infants.
PEDIATRICS. 1971, 47, 1000.

* 7. ANDREOLI M., and J. ROBBINS.
Serum proteins and thyroxine protein interaction in early human fetuses.
J. CLIN. INVEST. 1962, 41, 1070.

8. BABSON S. GORHAM M.D., RICHARD E. BEHRMAN M.D., and RICHARD LESSEL M.P.H.
Fetal growth. Liveborn birth weights for gestational age of white middle class Infants.
PEDIATRICS. 1970, 45, 937-944.

9. BERGSTRAND C.G., CZAR B.
Demonstration of a new protein fraction in serum of the human fetus.
SCAND. J. CLIN. LAB. INVEST. 1956, 8, 184.

10. BERGSTRAND C.G., BÖRJE W. KARLSSON, LINDBERG TOR. and EKELUND HANS.
Alpha-foetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1972, 61, 128-132.

11. BODMAN J.
Development of fetal proteins.
CLIN. CHIM. ACTA. 1959, 4, 103.

12. BÖRJE W. KARLSSON, BERGSTRAND C.G., EKELUND HANS, and LINDBERG TOR.
Postnatal changes of alpha-foetoprotein, albumin and total protein in human serum.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1972, 61, 133-139.

13. BOURGEAUX Cl., MARTIN F., CABANNE F., AUPECLE P. et GUERRIN J.
Valeur pratique de l'alpha-foeto-protéine dans le diagnostic et la surveillance post-opératoire des tumeurs embryonnaires du testicule.
PRESSE MED. 1971, 79, 1589-1590.

14. BOURGEAUX Cl.
Etude de l'alpha-foeto-protéine dans les affections testiculaires et hépatiques.
ANN. GASTROENTEROL. HEPATOL. (PARIS) 1971, 7, 583-588.

15. CHEEK D.B., MALINEK M., FRAILLON J.M.
Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency.
PEDIATRICS. 1963, 31, 374.

16. DE MURALT G., and ROULET D.L.A.
Etude immunologique des protéines sériques foetales humaines.
HELV. PAEDIAT. ACTA. 1961, 16, 517.

17. DREYFUS-BRISAC C.
Maturation électroencéphalographique.
JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE. 1970. Ed. Flammarion. p. 327-335.

18. FARR V., MITCHELL R.G., NELIGAN G.A., PARJIN J.M.
Definition of some external characteristics in the assessment of gestational age in the newborn infant.
DEV. MED. CHILD. NEUROL. 1966, 8, 507-511.

19. FARR V., KERRIDGE D., MITCHELL R.G.
The value of some external characteristics in the assessment of gestational age at birth.
DEV. MED. CHILD. NEUROL. (LONDON). 1968, 8, 657.

20. FINNSTRÖM O.
Studies on maturity in newborn infants.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1971, 60, 685-694.

21. GALDO A., CASADO J.-P, and TALAVERA R.
Démonstration dans le sérum du foetus humain d'une nouvelle fraction protéique au moyen de l'électrophorèse sur papier.
ARCH. FRANC. PED. 1959, 16, 954.

22. GENOVA R., GALLI V., BALLI F., DI BATTISTA C.
Livello plasmatico dei nefa neonato a termine e nel prematuro.
IL LATTANTE. 1966, 37, 457.

23. GITLIN D., BOESMAN M.
Serum alpha fetoprotein albumin and gamma-G-globulin in the human conceptus.
J. CLIN. INVEST. 1966, 45, 1826-1838.

24. GITLIN D., and BOESMAN M.
Fetus specific serum proteins in several mammals and their relation to human alpha-feto-protein.
COMP. BIOCHEM. PHYSIOL. 1967, 21, 327-336.

25. GRUENWALD P.
Chronic fetal distress and placental insufficiency.
BIOL. NEONAT. 1963, 5, 215.

26. HULL E. W., MOERTEL C.G., et CARBONE P.P.
Serum alpha-fetoprotein in cancer patients.
CLIN. RES. 1969, 17, 403.

27. HUMBERT J.R., ABELSON H., HATHAWAY W.E., BATTAGLIA F.C.
Polycythemia in small for gestational age infants.
J. PEDIAT. 1969, 75, 812.

28. KITHIER K. and PROKES J.
Fetal α_1 - globulin of rat serum.
BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA. 1966, 127, 390-399.

29. KITHIER K., HOUSTEK J., MASOPUST J., et RADL J.
Occurence of a specific fetal protein in a primary liver carcinoma.
NATURE. 1966, 212, 414.

30. KITHIER K., MASOPUST J., RADL J.
Fetal alpha globulin of bovine serum differing from fetuin.
BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA. 1968, 160, 135-137.

31. LARDINOIS R., ANAGNOSTAKIS D., and ORTIZ M.A.
IATRIKH (ATHENS), 1971, 19, 202.

32. LARDINOIS R., ANAGNOSTAKIS D., ORTIZ M.A., and DELISLE M.
Human alpha 1-foetoglobulin during the last trimester of gestation.
CLIN. CHIM. ACTA. 1972, 37, 81-90.

33. LAURELL G.B.
Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gels containing antibodies.
ANAL. BIOCHEM. 1966, 15, 45-52.

34. LIGHT I.J., SUTHERLAND J.M., LOGGIE J.M., GAFFNAY T.E.
Impaired epinephrine release in hypoglycemic infants of diabetic mothers.
NEW. ENGL. J. MED. 1967, 277, 394.

35. LUBCHENCO L.O., HANSMAN C.
Intra uterine growth as estimated from liveborn birth with data at 42 to 24 weeks of gestation.
PEDIATRICS. 1963, 34, 157.

36. MALINAS Y., BENBASSA A.
Le diagnostic obstétrical des retards de croissance intra-utérins.
XXIIIème CONGRES DE L'ASSOCIATION DES PEDIATRES DE LANGUE FRANCAISE. 1972.

37. MANCINI G., VAERMAN J.-P, CARBONARA A.O., and HEREMANS J.-F.
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS. XIème COLLOQUE ANNUEL DE BRUGES. 1963.

38. MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F.
Immunochemical quantitation of Antigens by single radial immunodiffusion.
IMMUNOCHEMISTRY. 1965, 2, 235-254.

39. MASOPUST J., and KOTAL L.
Fetoprotein : immunochemical behavior of an autonomous fetal component in sera from human fetuses.
ANN. PAEDIAT. (BASEL). 1965, 204, 138.

40. MASOPUST J., KITHIER K., RADL J., KOUTECHY J., KOTAL L.
Occurence of fetoprotein in patients with neoplasms and non neoplasic diseases.
INT. J. CANCER. 1968, 3, 364-373.

41. MASOPUST J., ZIZKOVSKY V., KITHIER K.
Fetoproteins in different Species of Mammals.
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS. XVIIIème COLLOQUE ANNUEL DE BRUGES. 1970, p. 63-74.

42. MASOPUST J., HOUSTEK J. et RADL J.
Occurence of alpha 1-foetoprotein in some Infants suffering from Hepatopathy.
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS. XVIIIème COLLOQUE ANNUEL DE BRUGES. 1970, p. 239-242.

43. MASOPUST J., TOMASOVA H., KOTAL L.
Some physico-chemical characteristics of the human alpha fetoprotein.
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS. XVIIIème COLLOQUE ANNUEL DE BRUGES. 1970, p. 37-42.

44. MASSEYEFF R.
Human alpha-feto-protein.
A REVIEW. 1972.

45. MAWAS C., BUFFE D., LEMERLE J., SCHWEISGUTH O., et BURTIN P.
Recherche immunologique de l'A.F.P. dans les tumeurs primitives du foie et les tératomes malins de l'enfant.
ARCH. FRANC. PED. 1969, 26, 779-790.

* 46. MILNER R.D.G., FERGUSON A.W., NAIDU S.H.
Aetiology of transient neonatal diabetes.
ARCH. DIS. CHILDH. 1971, 46, 724.

* 47. MINKOWSKI A., COUCHARD M.
Some metabolic and E.E.G. disturbances in "small-for-date" infants. In "intra-uterine dangers for the foetus".
EXCERPTA MED. Ed. 1967, p. 549.

48. MINKOWSKI A.
Le retard de croissance intra-utérin.
ENTRETIENS DE BICHAT. (MEDECINE). 1967, p. 169-276.

49. NISHI S.
Isolation and characterization of a Human Fetal alpha-globulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient.
CANCER RES. 1970, 30, 2507-2513.

50. OUCHTERLONY O.
Antigens antibody reactions in gels.
ACTA PATHOL. MICROBIOL. SCAND. 1949, 26, 507-515.

51. OUDIN J.
Méthode d'analyse immunochimique par précipitation spécifique en milieu gélifié.
C.R. ACAD. SCI. (D). PARIS. 1946, 222, 115-116.

52. OUDIN J.
C.R. ACAD. SCI. (D). PARIS. 1949, 228, 1890.

53. PEDERSEN K.O.
Fetuin, a new globulin isolated from serum.
NATURE. 1944, 154, 575.

54. PURVES L.R., VAN DER MERWEE, BERSOHN I.
Serum alpha-fetoprotein : The bulk preparation and some properties of alpha-fetoprotein obtained from patients with primary cancer of the liver.
S. AFR. MED. J. 1970, 44, 1264-1268.

55. RAPP W., LEHMANN H.E.
Nachweis des alpha 1-fötoprotein in Menschlichem tumorascites und seine partielle isolierung.
CLIN. CHIM. ACTA. 1971, 31, 45-53.

56. ROSSIER A. et PINAUD M.F.
Le nanisme intra-utérin idiopathique.
ANN. PEDIAT. - SEM. HOP. PARIS. 1967, 43, 40/10, 2399, 635, 2404, 640.

57. ROSSIER A., CALDERA R.
Retard de croissance intra-utérin. Clinique et Biologie.
XXIIIème CONGRES DE L'ASSOCIATION DES PEDIATRES DE LANGUE FRANCAISE. 1972.

58. RUOSLAHTI E., and SEPPÄLÄ M.
Studies of Carcino-fetal proteins.
III. Development of a Radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults.
INT. J. CANCER. 1971, 8, 374-383.

59. RUOSLAHTI E., SEPPÄLÄ M.
Studies of carcino-fetal proteins physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein.
INT. J. CANCER. 1971, 7, 218-225.

60. RUOSLAHTI E., SEPPÄLÄ M., PIHKO H., VUOPIO P.
Studies of carcino-fetal proteins. Biochemical comparison of alpha-fetoprotein from human fetuses and patients with hepato cellular cancer.
INT. J. CANCER. 1971, 8, 283-288.

* 61. SAINT-ANNE DARGASSIES S.
La maturation neurologique du Prématuré (du 6ème mois foetal au terme prévu).
ET. NEONAT. 1955, 4, 71-122.

* 62. SAINT-ANNE DARGASSIES S.
Vraies et fausses prématurités.
REV. NEURO. PSYCH. INFANT. 1969, 17, 781-794.

63. SAINT-ANNE DARGASSIES S.
Détermination de l'âge foetal néo-natal.
JOURNEES PARISIENNES DE PEDIATRIE. 1970, (Flammarion - PARIS).p. 311

* 64. SCHWARTZ R., ADAM P.A.J., KING K., KORNHAUSEN D.
Glucose control in the newborn infants.
NUTRICIA SYMPOSIUM. ASPECTS OF PREMATURITY.
GROENINGEN, 1968, p. 210. (Ed. STENFERT KROESE NV, LEIDEN).

65. SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
1963. (Flammarion - PARIS).

66. SEPPÄLÄ M., and SEPPÄLÄ I.J.T.
Studies of a foeto-specific protein in rabbits.
ANN. CHIR. GYNAECOL. FENN. 1969, 58, 76.

67. SIZARET P.
Quantitation of human alpha-fetoprotein by electroimmunodiffusion.
CANCER RES. 1971, 31, 1899-1902.

68. STANISLAWSKI-BIRENCWAJG M.
Etude immunologique d'antigènes embryonnaires du rat.
C.R. ACAD. SCI. (D) PARIS. 1965, 260, 364-366.

69. STANISLAWSKI-BIRENCWAJG M.
Specific antigens of rat embryonic serum.
CANCER RES. 1967, 27, 1982-1989.

70. STANISLAWSKI-BIRENCWAJG M., URIEL J., et GRABAR P.
Association of embryonic antigen with experimentally induced hepatic lesions in the rat.
CANCER RES. 1967, 27, 1990-1997.

71. STERKY GÖRAN M.D.
Swedish standard curves for intra-uterine growth.
PEDIATRICS. 1970, 46, 7-8.

72. TATARINOV Y.S.
New data on the embryo-specific antigenic components of human blood serum.
VOPR. MED. KHIM. 1964, 10, 584.

73. TATARINOV Y.S.
Présence d'une alpha-globuline embryo-spécifique dans le sérum des malades atteints de cancer primitif du foie.
VOPR. MED. KHIM. 1964, 1, 90-91.

74. TATARINOV Y.S., AFANASIEVA A.V.
The detection of similar antigenic determinants in embryo-specific alpha-globulin of man and certain animals.
BULL. EXP. BIOL. MED. 1965, 59, 65-69.

75. TATARINOV Y.S.
Content of embryospecific alpha globulin in the blood serum of human foetus, new born and adult man in primary cancer of the liver.
VOPR. MED. KHIM. 1965, 11, 20-24.

76. URIEL J., DE NECHAUD B., STANISLAWSKI-BIRENCWAJG M., MASSEYEFF R., LEBLANC L., QUENUM C., LOISILLIER F. et GRABAR P.
Antigènes embryonnaires et cancer du foie chez l'homme.
Association de l'alpha-foeto-protéine sérique avec l'hépatome primaire.
C.R. ACAD. SCI. (D) PARIS. 1967, 265, 75-78.

77. URIEL J., DE NECHAUD M., STANISLAWSKI-BIRENCWAJG M., MASSEYEFF R., LEBLANC L., QUENUM C., LOISILLIER R., et GRABAR P.
Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques.
PRESSE MED. 1968, 76, 1415-1417.

78. USHER R.M.D., and FRANCES Mc LEAN R.N.
Intra-uterine growth of live born caucasian infants at sea level : standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants' born between 25 and 44 weeks of gestation.
J. PEDIAT. 1969, 74, 901-910.

79. VANFURTH R., ADINOLFI M.
In vitro synthesis of the foetal alpha 1-globulin in man.
NATURE. 1969, 222, 1296-1299.

80. VESTERDAL J., ROSENDAL T.
Development of centers of ossification in children with low birth weight.
ACTA PAEDIAT. SCAND. 1967, 56, 329.

81. ZIZKOVSKY V., MASOPUST J., PROKES J.
Fetoprotein level development in the first days of life of some mammals.
PROTIDES OF THE BIOLOGICAL FLUIDS. XVIIIème COLLOQUE ANNUEL DE BRUGES. 1970, p. 49-54.

Les articles marqués de * n'ont pas été consultés directement.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION 1

RAPPEL BIOLOGIQUE SUR L'ALPHA-FOETO-PROTEINE 3

METHODES ET MATERIEL 10

I. PRINCIPE DE LA METHODE 12

II. REALISATION 14

METHODES DE DETERMINATION DE L'AGE FOETAL 24

I. DEFINITION DE L'AGE FOETAL 25

II. DETERMINATION DE L'AGE FOETAL 26

III. RELATION AGE GESTATIONNEL - POIDS 33

IV. CLASSIFICATION DES NOUVEAU-NES ETUDIES EN FONCTION DE L'AGE FOETAL 34

RESULTATS 41

DISCUSSION 74

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE 85